Best Available Copy

15R-9

(19)日本国特許庁（JP）　(12)公開特許公報（A）　(11)特許出願公開番号

特開平10－306078

(43)公開日　平成10年(1998)11月17日

(51)Int.Cl.⁶	識別記号	FI	
C07D233/64	103	C07D233/64	103
A61K 31/415		A61K 31/415	
31/425		31/425	
31/44		31/44	
31/495	ABX	31/495	ABX

審査請求　未請求　請求項の数6　OL　（全101頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平9－117976

(22)出願日　平成9年(1997)5月8日

(71)出願人　000005968
三菱化学株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

(72)発明者　井上　伸哉
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(72)発明者　多磨尾　義浩
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(72)発明者　小松　良行
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(74)代理人　弁理士　長谷川　曉司

最終頁に続く

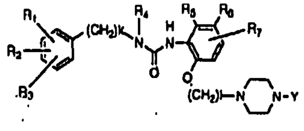
(54)【発明の名称】ウレア誘導体

(57)【要約】

【課題】　酵素ACATに対してより強力な阻害作用を有し、血中コレステロール低下作用およびマクロファージ泡沫化抑制作用を発揮できる化合物を提供すること。

【解決手段】　下記一般式（I）

【化1】



(I)

で表されるウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物。

R_1、R_2、R_3：H、OH、C_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、複素環残基等

R_4：H、C_1～C_8アルキル基等

R_5、R_6、R_7：水素原子、C_1～C_8アルコキシ基等

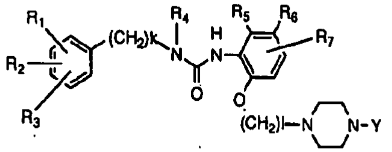
Y：C_1～C_8アルキル基、複素環残基、C_6～C_{10}のアリール基等

k：0～3の整数、l：2～4の整数

【特許請求の範囲】

【請求項1】　下記一般式（I）

【化1】



(I)

〔上記一般式（I）中、R_1、R_2およびR_3はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1～C_8のアルキル基、C_1～C_8のアルコキシ基、Het－$(CH_2)_m$－X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7～C_9のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基（複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5～6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。）を表すが、R_1とR_2が一緒になって－O－$(CH_2)_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよい。R_4は水素原子、C_1～C_8のアルキル基、C_3～C_7のシクロアルキル基、またはAr－$(CH_2)_p$－（ArはC$_6$～C_{10}のアリール基を表し、pは1～3の整数を表す。）を表す。R_5、R_6およびR_7はそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_8のアルコキシ基、C_1～C_8のアルキル基、－NR_8R_9（R_8およびR_9はC_1～C_8のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表すが、R_5とR_6が一緒になって－$(CH_2)_q$－（qは3～5の整数を表す。）を表してもよい。YはC_1～C_8のアルキル基、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基またはC_6～C_{10}のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1～C_8のアルキル基、C_1～C_8のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。）を表す。kは0～3の整数を表し、lは2～4の整数を表す。〕で表されるウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物。

【請求項2】　R_1、R_2およびR_3がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1～C_8のアルキル基、C_1～C_8のアルコキシ基、Het－$(CH_2)_m$－X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7～C_9のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基（複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5～6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。）を表すが、R_1とR_2が一緒になって－O－$(CH_2)_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_4が水素原子、C_1～C_8のアルキル基、C_3～C_7のシクロアルキル基、またはAr－$(CH_2)_p$－（ArはC$_6$～C_{10}のアリール基を表し、pは1～3の整数を表す。）を表し、R_5、R_6およびR_7がそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_8のアルコキシ基、C_1～C_8のアルキル基、－NR_8R_9（R_8およびR_9はC_1～C_8のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表すが、R_5とR_6が一緒になって－$(CH_2)_q$－（qは3～5の整数を表す。）を表してもよく、YがC_1～C_8のアルキル基、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基またはC_6～C_{10}のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1～C_8のアルキル基、C_1～C_8のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。）を表し、kが0を表し、lが2～4の整数を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項3】　R_1、R_2およびR_3がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1～C_8のアルキル基、C_1～C_8のアルコキシ基、Het－$(CH_2)_m$－X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7～C_9のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基（複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5～6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。）を表すが、R_1とR_2が一緒になって－O－$(CH_2)_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_4が水素原子を表し、R_5、R_6およびR_7がそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_8のアルコキシ基、C_1～C_8のアルキル基、－NR_8R_9（R_8およびR_9はC_1～C_8のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表すが、R_5とR_6が一緒になって－$(CH_2)_q$－（qは3～5の整数を表す。）を表してもよく、YがC_1～C_8のアルキル基、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基またはC_6～C_{10}のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1～C_8のアルキル基、C_1～C_8のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1

以上の置換基で置換されていてもよい。）を表し、kが0～3の整数を表し、lが2～4の整数を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項4】　R_1 、R_2 およびR_3 がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1 ～C_8 のアルキル基、C_1 ～C_8 のアルコキシ基、Het－（CH_2 ）$_m$ －X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7 ～C_9 のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基（複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5～6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。）を表すが、R_1 とR_2 が一緒になって－O－（CH_2 ）$_n$ －O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_4 が水素原子、C_1 ～C_7 のアルキル基、C_3 ～C_7 のシクロアルキル基、またはAr－（CH_2 ）$_p$ －（ArはC$_6$ ～C_{10} のアリール基を表し、pは1～3の整数を表す。）を表し、R_5 、R_6 およびR_7 がそれぞれ独立して、水素原子、C_1 ～C_8 のアルコキシ基、C_1 ～C_8 のアルキル基、－NR_8 R_9 （R_8 およびR_9 はC_1 ～C_8 のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表すが、R_5 とR_6 が一緒になって－（CH_2 ）$_q$ －（qは3～5の整数を表す。）を表してもよく、YがC_6 ～C_{10} のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1 ～C_8 のアルキル基、C_1～C_8 のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されている。）を表し、kが0～3の整数を表し、lが2～4の整数を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項5】　R_1 およびR_2 がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1 ～C_8 のアルキル基、C_1 ～C_8 のアルコキシ基、Het－（CH_2）$_m$ －X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）またはC_7 ～C_9 のアラルキルオキシ基を表すが、R_1 とR_2 が一緒になって－O－（CH_2 ）$_n$ －O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_3 が総原子数5～6の複素環残基（複素環残基はアルキル基、フェニル基または総原子数5～6の複素環残基により置換されている。）を表し、R_4 が水素原子、C_1 ～C_7 のアルキル基、C_3 ～C_7 のシクロアルキル基、またはAr－（CH_2 ）$_p$ －（ArはC$_6$ ～C_{10} のアリール基を表し、pは1～3の整数を表す。）を表し、R_5 、R_6 およびR_7 がそれぞれ独立して、水素原子、C_1 ～C_8 のアルコキシ基、C_1 ～C_8 のアルキル基、－NR_8 R_9 （R_8 およびR_9 はC_1 ～C_8 のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表すが、R_5 とR_6 が一緒になって－（CH_2 ）$_q$ －（qは3～5の整数を表す。）を表してもよく、YがC_1 ～C_8 のアルキル基、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基またはC_6 ～C_{10} のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1 ～C_8 のアルキル基、C_1 ～C_8 のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。）を表し、kが0～3の整数を表し、lが2～4の整数を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項6】　R_1 、R_2 およびR_3 がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1 ～C_8 のアルキル基、C_1 ～C_8 のアルコキシ基、Het－（CH_2 ）$_m$ －X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7 ～C_9 のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基（複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5～6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。）を表すが、R_1 とR_2 が一緒になって－O－（CH_2 ）$_n$ －O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_4 が水素原子、C_1 ～C_7 のアルキル基、C_3 ～C_7 のシクロアルキル基、またはAr－（CH_2 ）$_p$ －（ArはC$_6$ ～C_{10} のアリール基を表し、pは1～3の整数を表す。）を表し、R_5 がC_1 ～C_8 のアルコキシ基、－NR_8 R_9 （R_8 およびR_9 はC_1 ～C_8 のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表し、R_6 およびR_7 がそれぞれ独立して、水素原子、C_1 ～C_8 のアルコキシ基、C_1 ～C_8 のアルキル基、－NR_8 R_9 （R_8 およびR_9 はC_1 ～C_8 のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表し、YがC_1 ～C_8 のアルキル基、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基またはC_6 ～C_{10} のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1 ～C_8 のアルキル基、C_1 ～C_8 のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。）を表し、kが0～3の整数を表し、lが2～4の整数を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はウレア誘導体に関し、より詳細には高脂血症や動脈硬化症などの疾患の予防及び／又は治療に用いる医薬の有効成分として有用な新規ウレア誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】脂質代謝異常による高脂血症は動脈硬化の原因と考えられており、また、虚血性心疾患や、脳梗塞などの疾患の危険因子とも考えられている。現在、高脂血症および動脈硬化症の薬物療法としては、主に血中コレステロールを低下させることが行われているが、動脈硬化巣そのものの形成阻止および退縮が期待できる薬物は現在のところない。最近、脂質代謝、特にコレステロール代謝において、アシル補酵素コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）が重要な役割を果たしていることが明らかにされた。酵素ACATの阻害活性を持つ化合物は、腸管におけるコレステロール吸収阻害や、肝臓からの超低比重リポ蛋白（VLDL）の生成抑制により、血中におけるコレステロールを低下させる。更に、動脈壁においてはマクロファージの泡沫化を阻止し、コレステロールエステルの沈着を阻害するので、動脈硬化巣の形成阻止および退縮が期待できる。

【0003】ACAT阻害活性を有するウレア誘導体は、特開平5－9179号公報、特開平5－32666号公報、特開平5－132463号公報、特開平5－140102号公報、特開平5－170727号公報、特開平5－194475号公報、特開平5－208948号公報、特開平5－310678号公報、特開平5－339223号公報、特開平5－923950号公報、特開平6－172288号公報、特開平6－247923号公報、特開平6－263736号公報、特開平6－340647号公報、特開平7－2782号公報、特開平7－33660号公報、特表平5－508654号公報、特表平6－500095号公報、特表平6－501252号公報等に開示されている。

【0004】

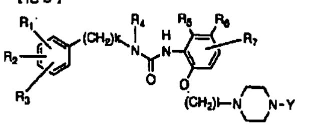
【発明が解決しようとする課題】本発明は、酵素ACATに対してより強力な阻害作用を有し、血中コレステロール低下作用およびマクロファージ泡沫化抑制作用を発揮できる化合物を提供することを課題としている。また、本発明の別の課題は、上記の特徴を有する化合物を有効成分として含み、高脂血症の予防および／または治療、並びにアテローム性動脈硬化症の予防および／または治療に有用な医薬を提供することにある。本発明のさらに別の課題は、上記の特徴を有し、かつ安全性の高い医薬を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を達成するために創意研究を続けた結果、マクロファージの酵素ACATに対して極めて強力な阻害活性を有する新規ウレア誘導体を見い出し、本発明を完成するに至った。すなわち本発明の要旨は、下記一般式（I）

【0006】

【化2】



(I)

【0007】［上記一般式（I）中、R_1 、R_2 およびR_3 はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1 ～C_8 のアルキル基、C_1 ～C_8 のアルコキシ基、

Het－（CH_2 ）$_m$ －X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7 ～C_9 のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基（複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5～6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。）を表すが、R_1 とR_2 が一緒になって－O－（CH_2 ）$_n$ －O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよい。R_4 は水素原子、C_1 ～C_7 のアルキル基、C_3 ～C_7 のシクロアルキル基、Ar－（CH_2 ）$_p$ －（ArはC$_6$ ～C_{10} のアリール基を表し、pは1～3の整数を表す。）を表す。R_5、R_6 およびR_7 はそれぞれ独立して、水素原子、C_1 ～C_8 のアルコキシ基、C_1 ～C_8 のアルキル基、－NR_8 R_9 （R_8 およびR_9 はC_1 ～C_8 のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表すが、R_5 とR_6 が一緒になって－（CH_2 ）$_q$ －（qは3～5の整数を表す。）を表してもよい。YはC_1 ～C_8のアルキル基、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基またはC_6 ～C_{10} のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1 ～C_8 のアルキル基、C_1 ～C_8 のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群より選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。）を表す。kは0～3の整数を表し、lは2～4の整数を表す。］で表されるウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物に存する。

【0008】本発明の好ましい実施の形態としては、上記一般式（I）において（1）R_1、R_2 およびR_3 がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1 ～C_8のアルキル基、C_1 ～C_8 のアルコキシ基、Het－（CH_2 ）$_m$ －X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7 ～C_9 のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基（複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5～6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。）を表すが、R_1 とR_2 が一緒になって－O－（CH_2 ）$_n$ －O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_4 が水素原子、C_1 ～C_7 のアルキル基、C_3 ～C_7 のシクロアルキル基、またはAr－（CH_2 ）$_p$ －（ArはC$_6$ ～C_{10} のアリール基を表し、pは1～3の整数を表す。）を表し、R_5 、R_6 およびR_7 がそれぞれ独立して、水素原子、C_1 ～C_8 のアルコキシ基、C_1 ～C_8 のアルキル基、－NR_8 R_9 （R_8 およびR_9 はC_1 ～C_8 のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表すが、R_5 とR_6 が一緒になって－（CH_2 ）$_q$ －（qは3～5の整数を表す。）を表してもよく、YがC_1 ～C_8 のア

ルキル基、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基またはC_6～C_{10}のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、C_1～C_3のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。）を表し、kが0を表し、lが2～4の整数を表す化合物、

（2）R_1、R_2およびR_3がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、C_1～C_3のアルコキシ基、Het－$(CH_2)_m$－X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7～C_9のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基（複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5～6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。）を表すが、R_1とR_2が一緒になって－O－$(CH_2)_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_4が水素原子を表し、R_5、R_6およびR_7がそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_3のアルコキシ基、C_1～C_3のアルキル基、－NR_8R_9（R_8およびR_9はC_1～C_3のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表すが、R_5とR_6が一緒になって－$(CH_2)_q$－（qは3～5の整数を表す。）を表してもよく、YがC_1～C_3のアルキル基、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基またはC_6～C_{10}のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、C_1～C_3のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。）を表し、kが0～3の整数を表し、lが2～4の整数を表す化合物、

（3）R_1、R_2およびR_3がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、C_1～C_3のアルコキシ基、Het－$(CH_2)_m$－X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7～C_9のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基（複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5～6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。）を表すが、R_1とR_2が一緒になって－O－$(CH_2)_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_4が水素原子、C_1～C_7のアルキル基、C_3～C_7のシクロアルキル基、またはAr－$(CH_2)_p$－（ArはC_6～C_{10}のアリール基を表し、pは1～3の整数を表す。）を表し、R_5、R_6およびR_7がそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_3のアルコキシ基、C_1～C_3のアルキル基、－NR_8R_9（R_8およびR_9はC_1～C_3のアルキル基を表す。）、または

はヒドロキシル基を表すが、R_5とR_6が一緒になって－$(CH_2)_q$－（qは3～5の整数を表す。）を表してもよく、YがC_6～C_{10}のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、C_1～C_3のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されている。）を表し、kが0～3の整数を表し、lが2～4の整数を表す化合物、

（4）R_1およびR_2がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、C_1～C_3のアルコキシ基、Het－$(CH_2)_m$－X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）またはC_7～C_9のアラルキルオキシ基を表すが、R_1とR_2が一緒になって－O－$(CH_2)_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_3が総原子数5～6の複素環残基（複素環残基はアルキル基、フェニル基または総原子数5～6の複素環残基により置換されている。）を表し、R_4が水素原子、C_1～C_7のアルキル基、C_3～C_7のシクロアルキル基、またはAr－$(CH_2)_p$－（ArはC_6～C_{10}のアリール基を表し、pは1～3の整数を表す。）を表し、R_5、R_6およびR_7がそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_3のアルコキシ基、C_1～C_3のアルキル基、－NR_8R_9（R_8およびR_9はC_1～C_3のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表すが、R_5とR_6が一緒になって－$(CH_2)_q$－（qは3～5の整数を表す。）を表してもよく、YがC_1～C_3のアルキル基、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基またはC_6～C_{10}のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、C_1～C_3のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。）を表し、kが0～3の整数を表し、lが2～4の整数を表す化合物、

（5）R_1、R_2およびR_3がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、C_1～C_3のアルコキシ基、Het－$(CH_2)_m$－X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7～C_9のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基（複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5～6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。）を表すが、R_1とR_2が一緒になって－O－$(CH_2)_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_4が水素原子、C_1～C_7のアルキル基、C_3～C_7のシクロアルキル基、またはAr－$(CH_2)_p$－（ArはC_6～C_{10}のアリール基を表し、pは1～3の整数を表す。）を表し、R_5がC_1～C_3のアルコキシ基、－NR_8R_9（R_8およびR_9はC_1～

C_3のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表し、R_6およびR_7がそれぞれ独立して、水素原子、C_1～C_3のアルコキシ基、C_1～C_3のアルキル基、－NR_8R_9（R_8およびR_9はC_1～C_3のアルキル基を表す。）、またはヒドロキシル基を表し、YがC_1～C_3のアルキル基、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基またはC_6～C_{10}のアリール基（アリール基はヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、C_1～C_3のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。）を表し、kが0～3の整数を表し、lが2～4の整数を表す化合物が挙げられる。

【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明につき詳細に説明する。本発明化合物は、前記一般式（I）で表されるウレア誘導体である。式中、R_1、R_2およびR_3におけるC_1～C_3のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。C_1～C_3のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n－プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。総原子数5～6の複素環残基としては、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モノホリノ基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、トリアゾリジル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、テトラジニル基等が挙げられる。C_7～C_9のアラルキルオキシ基としては、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基等が挙げられる。

【0010】R_4におけるC_1～C_7のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、イソブチル基、t－ブチル基、sec－ブチル基、n－ペンチル基、イソペンチル基、sec－ペンチル基、ネオペンチル基、n－ヘキシル基、イソヘキシル基、n－ヘプチル基等が挙げられる。C_3～C_7のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。Arで定義されるC_6～C_{10}のアリール基としては、フェニル基、トリル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0011】R_5、R_6およびR_7におけるC_1～C_3のアルコキシ基およびC_1～C_3のアルキル基は、前記したアルコキシ基およびアルキル基が挙げられ、R_8およびR_9におけるC_1～C_3のアルキル基も、前記したアルキル基が挙げられる。YにおけるC_1～C_3のアルキル基としては、前記したアルキル基が挙げられ、窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基と

しては、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基等が挙げられる。またヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、C_1～C_3のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいC_6～C_{10}のアリール基としては、フェニル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、ヒドロキシルフェニル基、フロロフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、トリル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0012】また本発明の別の態様によれば、上記ウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物からなる医薬；並びに、上記ウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物と、薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物が提供される。上記医薬の好ましい態様としては、上記ウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む抗高脂血症剤；上記ウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む抗動脈硬化剤；上記ウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含むコレステロール低下剤；並びに、上記ウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分として含む中性脂肪低下剤がそれぞれ提供される。これらの各医薬組成物の製造のための上記ウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物の使用も本発明の一態様として提供される。

【0013】さらに本発明の別の態様により、高脂血症の予防および／または治療方法であって、上記ウレア誘導体、その塩、それらの水和物および溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量を高脂血症の患者に投与する工程を含む方法；動脈硬化症の予防および／または治療方法であって、上記ウレア誘導体、その塩、それらの水和物および溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量を動脈硬化症の患者に投与する工程を含む方法；高コレステロール症の予防および／または治療方法であって、上記ウレア誘導体、その塩、それらの水和物および溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量を高コレステロール症の患者に投与する工程を含む方法；並びに、高中性脂肪症の予防および／または治療方法であって、上記ウレア誘導体、その塩、それらの水和物および溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量を高中性脂肪症の患者に投与する工程を含む方法がそれぞれ提供される。

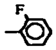
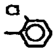
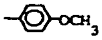
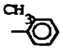
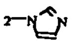
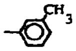
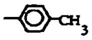
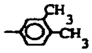
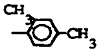
【0014】また上記一般式（I）で表される本発明の化合物は、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、硝酸等の無機酸、酢酸、コハク酸、アジピン酸、プロピオン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン

酸、安息香酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸等と塩を形成することもできる。さらに本発明化合物またはその塩は、水和物ならびに溶媒和物を形成することもできる。本発明の一般式（I）で表される化合物の具体例を下記表－1に示す。

【0015】

【表1】

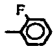
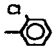
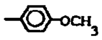
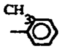
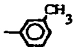
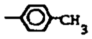
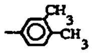
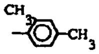
表－1

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0016】

【表2】

表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

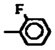
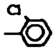
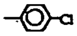
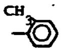
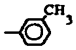
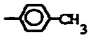
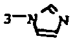
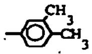
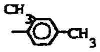
【0017】

【表3】

【0018】

【表4】

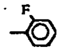
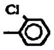
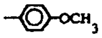
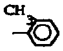
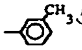
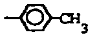
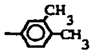
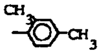
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0019】

【表5】

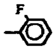
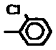
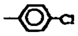
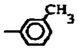
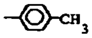
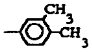
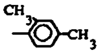
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0020】

【表6】

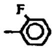
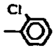
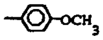
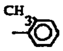
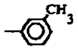
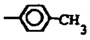
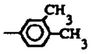
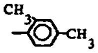
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0021】

【表7】

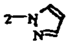
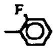
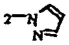
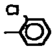
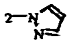
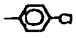
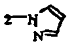
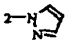
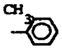
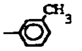
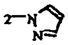
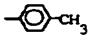
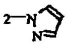
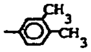
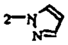
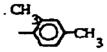
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H	4— 	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0022】

【表8】

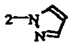
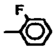
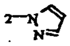
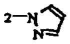
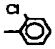
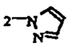
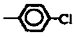
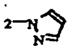
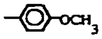
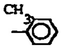
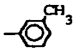
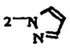
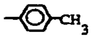
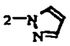
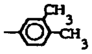
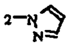
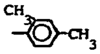
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0023】

【表9】

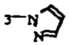
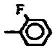
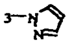
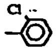
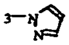
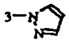
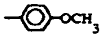
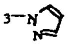
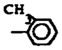
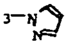
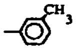
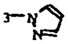
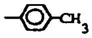
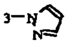
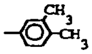
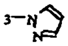
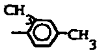
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0024】

【表10】

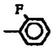
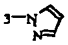
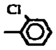
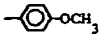
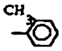
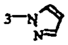
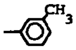
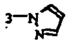
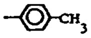
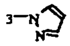
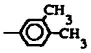
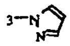
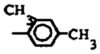
表－１（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0025】

【表11】

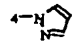
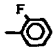
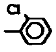
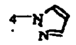
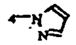
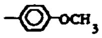
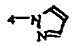
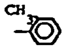
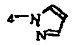
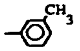
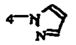
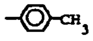
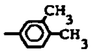
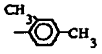
表－１（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0026】

【表12】

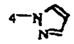
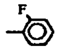
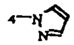
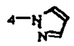
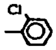
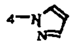
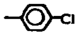
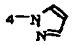
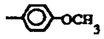
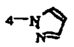
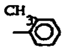
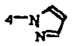
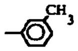
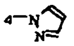
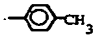
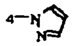
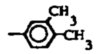
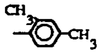
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0027】

【表13】

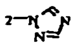
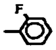
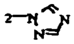
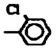
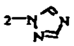
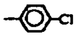
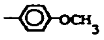
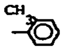
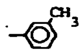
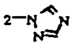
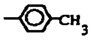
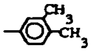
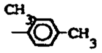
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0028】

【表14】

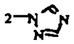
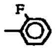
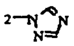
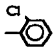
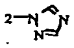
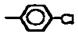
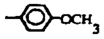
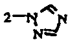
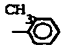
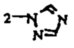
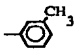
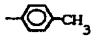
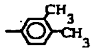
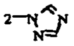
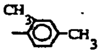
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H.	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0029】

【表15】

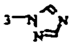
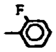
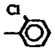
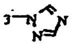
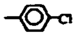
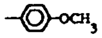
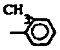
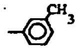
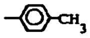
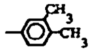
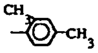
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0030】

【表16】

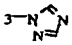
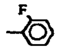
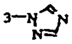
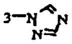
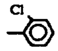
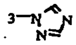
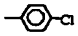
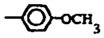
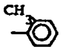
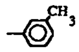
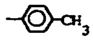
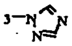
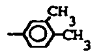
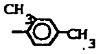
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0031】

【表17】

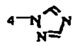
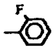
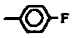
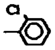
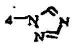
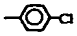
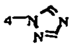
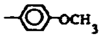
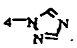
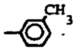
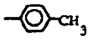
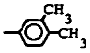
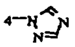
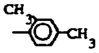
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0032】

【表18】

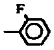
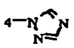
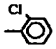
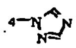
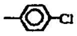
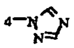
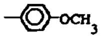
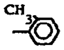
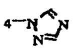
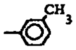
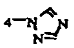
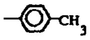
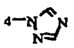
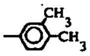
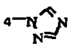
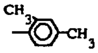
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0033】

【表19】

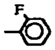
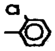
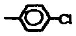
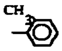
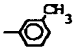
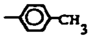
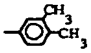
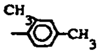
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0034】

【表20】

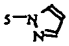
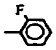
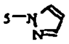
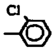
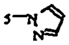
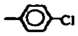
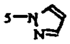
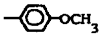
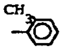
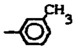
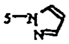
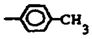
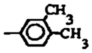
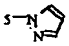
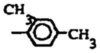
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0035】

【表21】

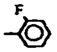
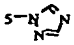
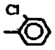
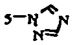
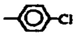
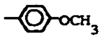
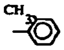
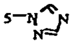
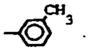
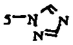
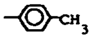
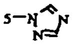
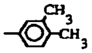
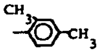
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0036】

【表22】

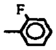
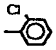
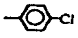
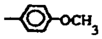
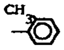
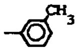
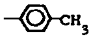
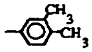
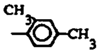
表－1 (つづき)

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	2
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	2
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	2
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	2
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	2
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	2
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	2
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	2
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	2
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	2

【0037】

【表23】

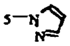
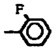
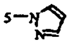
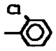
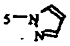
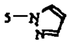
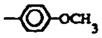
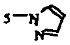
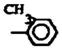
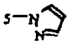
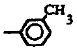
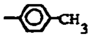
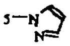
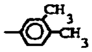
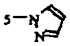
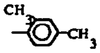
表－1 (つづき)

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	3
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	3
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	3
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	3
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	3
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	3
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	3
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	3
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	3
H	2—OCH_3		—$(CH_2)_4CH_3$	—CH_3	H	H		1	3

【0038】

【表24】

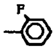
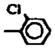
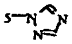
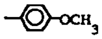
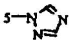
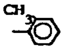
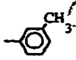
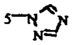
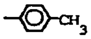
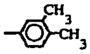
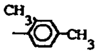
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3

【0039】

【表25】

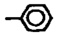
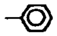
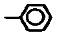
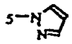
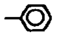
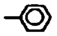
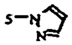
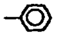
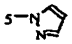
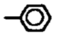
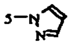
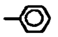
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—CH$_3$	H	H		1	3

【0040】

【表26】

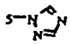
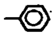
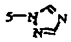
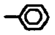
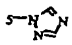
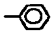
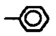
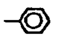
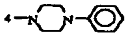
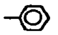
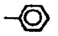
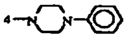
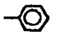
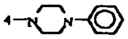
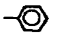
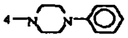
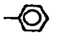
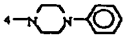
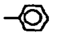
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_3$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_2$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		—CH$_2$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		—CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		H	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_3$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_2$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		—CH$_2$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		—CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		H	—OCH$_3$	H	H		1	2

【0041】

【表27】

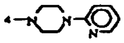
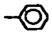
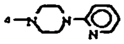
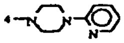
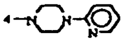
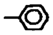
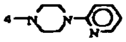
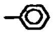
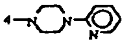
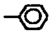
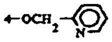
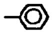
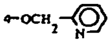
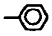
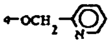
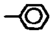
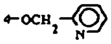
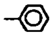
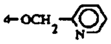
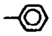
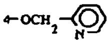
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_3$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		—(CH$_2$)$_2$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		—CH$_2$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		—CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	2—OCH$_3$		H	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	H		—(CH$_2$)$_4$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	H		—(CH$_2$)$_3$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	H		—(CH$_2$)$_2$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	H		—CH$_2$CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	H		—CH$_3$	—OCH$_3$	H	H		1	2
H	H		H	—OCH$_3$	H	H		1	2

【0042】

【表28】

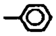
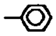
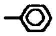
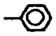
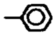
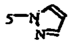
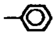
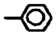
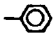
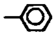
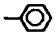
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_3CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_2CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		$-CH_2CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		$-CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_3CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_2CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		$-CH_2CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		$-CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2

【0043】

【表29】

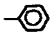
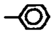
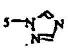
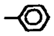
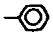
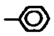
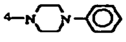
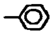
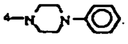
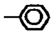
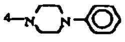
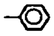
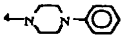
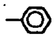
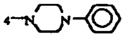
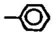
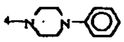
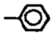
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_3CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_2CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		$-CH_2CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		$-CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_3CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_2CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		$-CH_2CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		$-CH_3$	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		H	$-OCH_3$	H	H		1	3

【0044】

【表30】

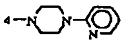
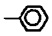
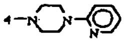
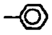
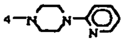
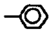
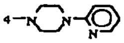
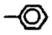
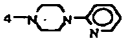
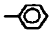
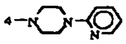
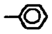
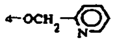
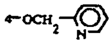
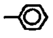
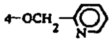
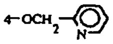
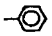
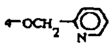
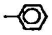
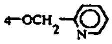
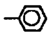
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2−OCH$_3$		−(CH$_2$)$_3$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	2−OCH$_3$		−(CH$_2$)$_2$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	2−OCH$_3$		−CH$_2$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	2−OCH$_3$		−CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	2−OCH$_3$		H	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−(CH$_2$)$_3$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−(CH$_2$)$_2$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−CH$_2$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		H	−OCH$_3$	H	H		1.	3

【0045】

【表31】

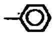
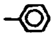
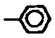
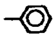
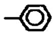
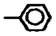
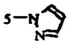
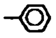
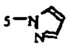
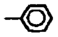
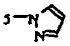
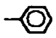
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−(CH$_2$)$_3$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−(CH$_2$)$_2$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−CH$_2$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		H	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−(CH$_2$)$_3$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−(CH$_2$)$_2$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−CH$_2$CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		−CH$_3$	−OCH$_3$	H	H		1	3
H	H		H	−OCH$_3$	H	H		1	3

【0046】

【表32】

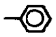
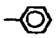
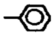
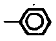
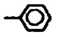
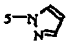
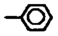
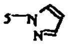
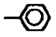
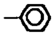
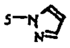
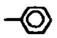
表−1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2−OCH_3		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	2−OCH_3		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	2−OCH_3		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	2−OCH_3		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	2−OCH_3		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	2−OCH_3		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	2−OCH_3		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	2−OCH_3		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	2−OCH_3		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	2−OCH_3		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2

【0047】

【表33】

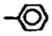
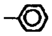
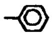
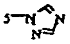
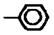
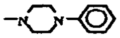
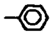
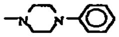
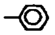
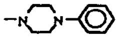
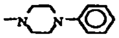
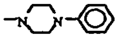
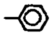
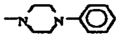
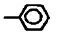
表−1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2−OCH_3		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	2−OCH_3		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	2−OCH_3		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	2−OCH_3		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	2−OCH_3		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	2−OCH_3		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	2−OCH_3		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	2−OCH_3		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	2−OCH_3		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	2−OCH_3		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3

【0048】

【表34】

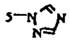
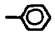
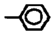
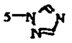
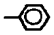
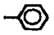
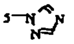
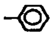
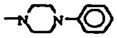
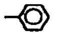
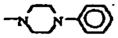
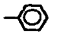
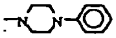
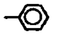
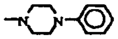
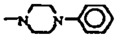
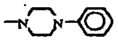
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	$2-OCH_3$		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2

【0049】

【表35】

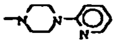
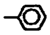
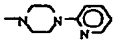
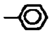
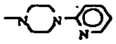
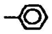
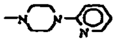
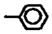
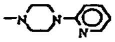
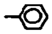
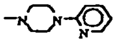
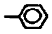
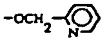
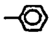
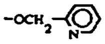
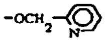
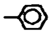
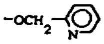
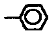
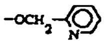
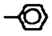
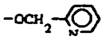
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	$2-OCH_3$		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3

【0050】

【表36】

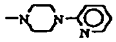
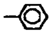
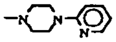
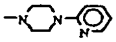
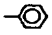
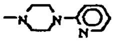
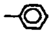
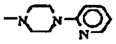
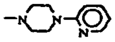
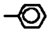
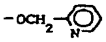
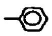
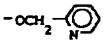
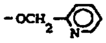
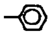
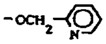
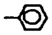
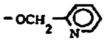
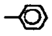
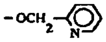
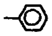
表−1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2

【0051】

【表37】

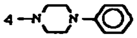
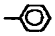
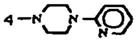
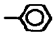
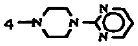
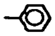
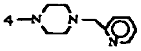
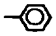
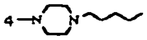
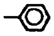
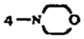
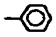
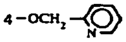
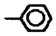
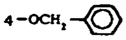
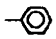
表−1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_3CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-CH_2CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3

【0052】

【表38】

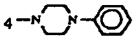
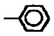
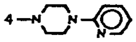
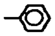
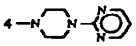
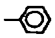
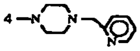
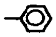
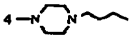
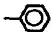
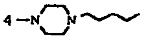
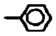
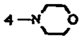
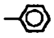
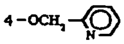
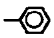
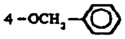
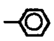
表－１（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2

【0053】

【表39】

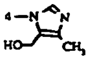
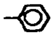
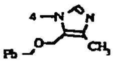
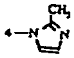
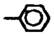
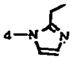
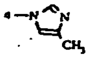
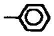
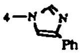
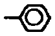
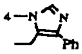
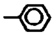
表－１（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3

【0054】

【表40】

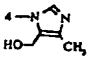
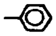
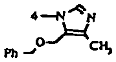
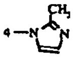
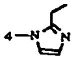
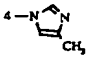
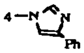
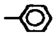
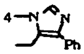
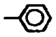
表−1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2

【0055】

【表41】

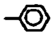
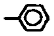
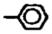
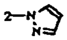
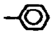
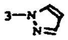
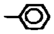
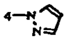
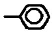
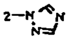
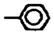
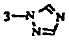
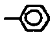
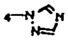
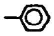
表−1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3

【0056】

【表42】

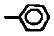
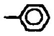
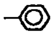
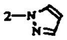
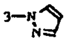
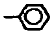
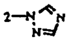
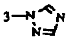
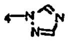
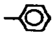
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2

【0057】

【表43】

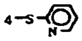
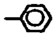
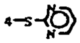
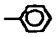
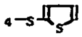
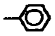
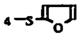
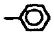
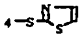
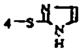
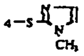
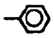
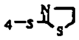
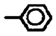
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3

【0058】

【表44】

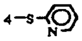
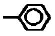
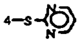
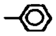
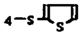
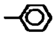
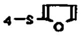
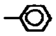
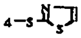
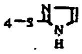
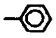
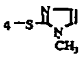
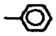
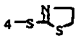
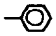
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2

【0059】

【表45】

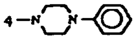
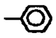
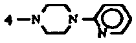
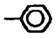
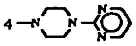
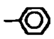
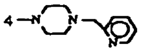
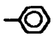
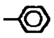
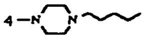
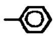
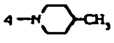
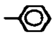
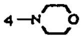
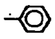
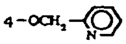
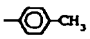
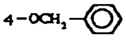
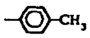
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3

【0060】

【表46】

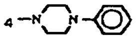
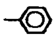
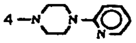
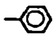
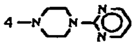
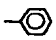
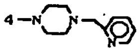
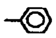
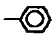
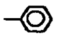
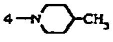
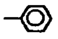
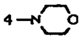
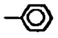
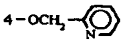
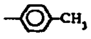
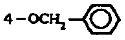
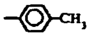
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0061】

【表47】

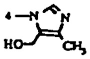
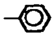
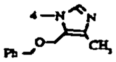
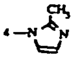
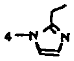
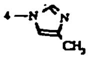
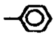
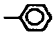
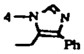
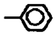
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0062】

【表48】

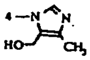
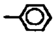
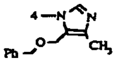
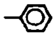
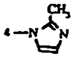
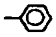
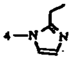
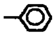
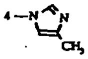
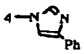
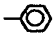
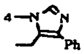
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0063】

【表49】

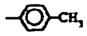
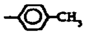
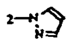
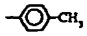
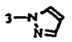
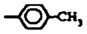
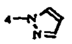
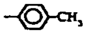
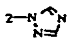
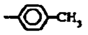
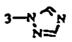
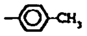
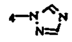
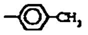
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0064】

【表50】

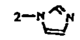
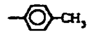
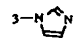
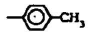
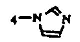
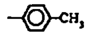
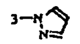
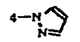
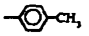
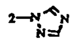
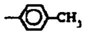
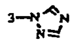
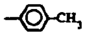
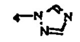
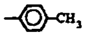
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0065】

【表51】

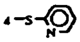
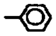
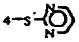
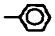
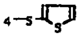
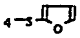
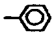
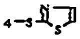
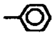
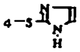
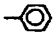
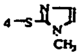
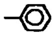
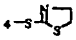
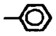
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0066】

【表52】

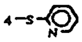
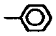
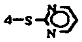
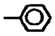
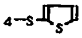
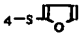
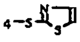
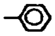
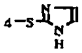
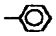
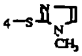
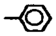
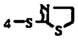
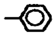
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	2

【0067】

【表53】

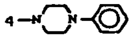
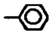
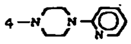
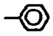
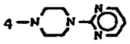
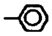
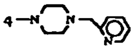
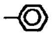
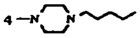
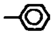
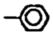
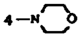
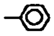
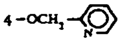
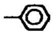
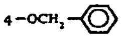
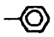
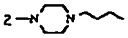
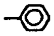
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0068】

【表54】

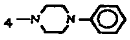
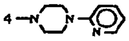
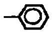
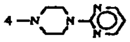
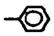
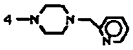
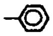
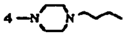
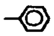
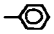
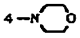
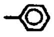
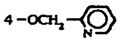
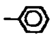
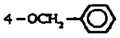
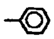
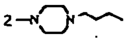
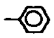
表－１（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2

【0069】

【表55】

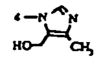
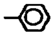
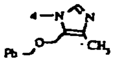
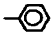
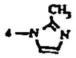
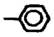
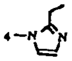
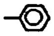
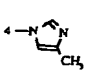
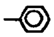
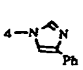
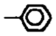
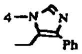
表－１（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3

【0070】

【表56】

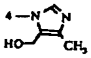
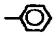
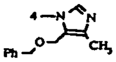
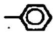
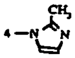
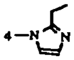
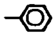
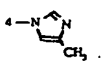
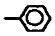
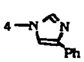
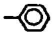
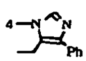
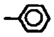
表−1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2

【0071】

【表57】

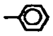
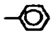
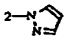
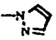
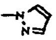
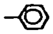
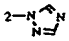
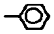
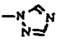
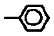
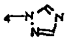
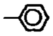
表−1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	3

【0072】

【表58】

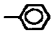
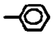
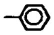
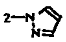
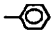
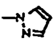
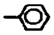
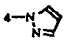
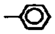
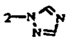
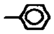
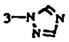
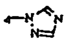
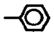
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H	2— 	H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H	3— 	H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H	4— 	H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H	2— 	H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H	3— 	H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H	4— 	H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H	2— 	H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H	3— 	H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H	4— 	H	$-CH_3$	H	H		0	2

【0073】

【表59】

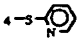
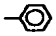
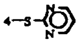
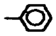
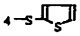
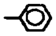
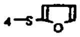
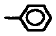
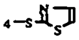
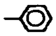
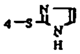
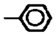
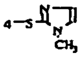
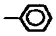
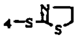
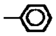
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H	2— 	H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H	3— 	H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H	4— 	H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H	2— 	H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H	3— 	H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H	4— 	H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H	2— 	H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H	3— 	H	$-CH_3$	H	H		0	3
H	H	4— 	H	$-CH_3$	H	H		0	3

【0074】

【表60】

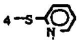
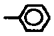
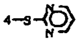
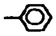
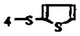
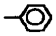
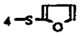
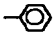
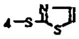
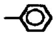
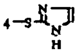
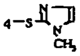
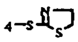
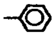
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		0	2

【0075】

【表61】

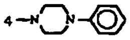
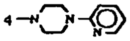
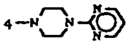
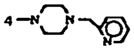
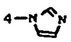
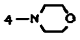
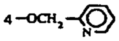
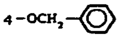
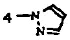
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	H	H		1	3

【0076】

【表62】

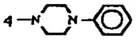
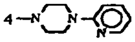
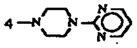
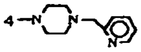
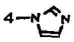
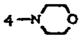
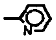
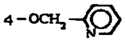
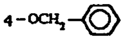
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2

【0077】

【表63】

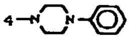
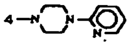
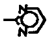
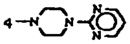
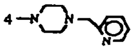
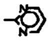
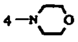
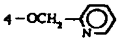
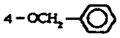
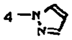
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3

【0078】

【表64】

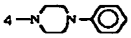
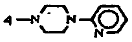
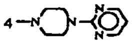
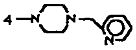
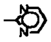
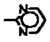
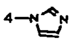
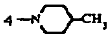
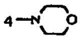
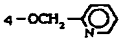
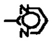
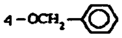
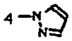
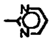
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	2

【0079】

【表65】

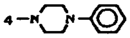
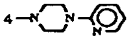
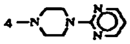
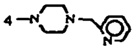
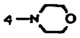
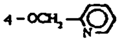
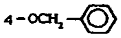
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-CH_3$	H	H		1	3

【0080】

【表66】

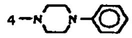
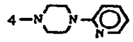
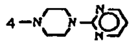
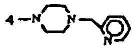
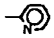
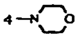
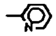
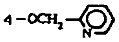
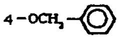
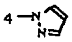
表－１（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2

【0081】

【表67】

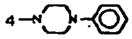
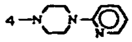
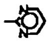
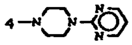
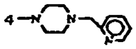
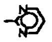
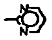
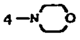
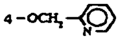
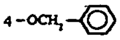
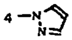
表－１（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3

【0082】

【表68】

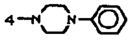
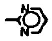
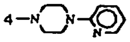
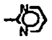
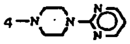
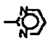
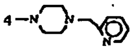
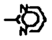
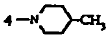
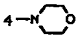
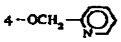
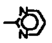
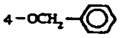
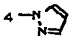
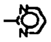
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	2

【0083】

【表69】

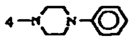
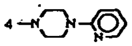
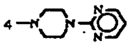
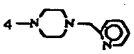
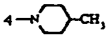
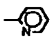
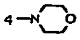
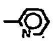
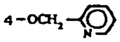
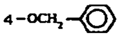
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3
H	H		H	$-N(CH_3)_2$	H	H		1	3

【0084】

【表70】

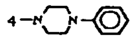
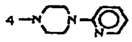
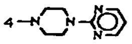
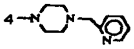
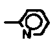
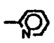
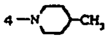
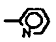
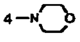
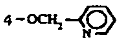
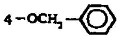
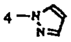
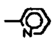
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2

【0085】

【表71】

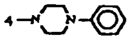
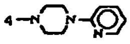
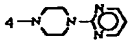
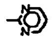
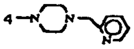
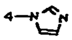
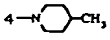
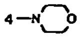
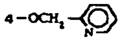
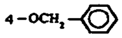
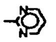
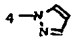
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3

【0086】

【表72】

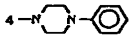
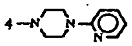
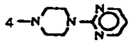
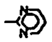
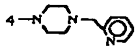
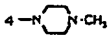
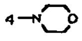
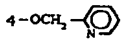
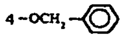
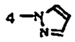
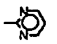
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	2

【0087】

【表73】

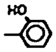
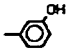
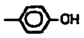
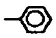
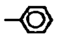
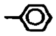
表－1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3
H	H		H	$-OCH_3$	H	H		1	3

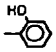
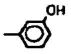
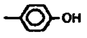
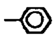
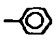
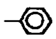
【0088】

【表74】

表−1（つづき）

R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	H	H		1	2
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	H	H		1	2
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	H	H		1	2
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	−OH	H		1	2
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	H	4−OH		1	2
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	H	5−OH		1	2

表−1（つづき）

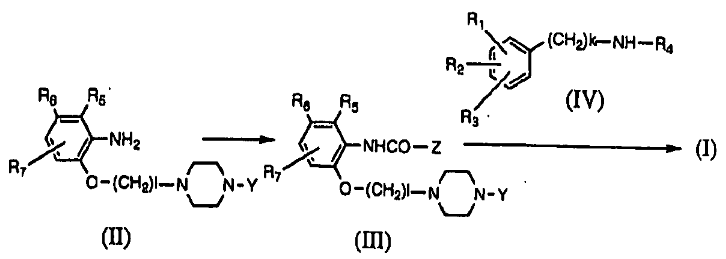
R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	Y	k	l
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	H	H		1	3
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	H	H		1	3
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	H	H		1	3
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	−OH	H		1	3
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	H	4−OH		1	3
H	2−OCH$_3$	5−	−(CH$_2$)$_4$CH$_3$	−CH$_3$	H	5−OH		1	3

【0089】次に本発明化合物の製造法について説明する。

<製造法A>

【0090】

【化3】



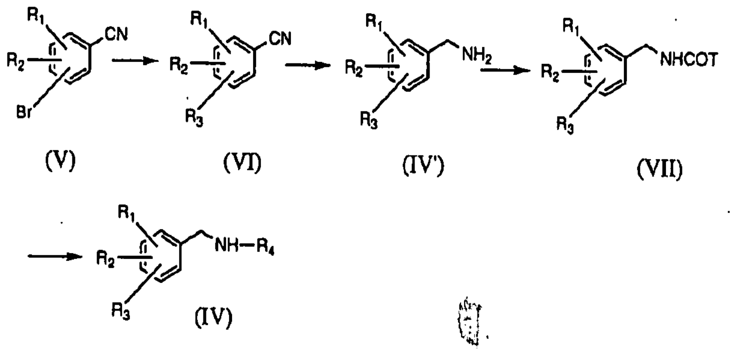
【0091】（式中、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、k、lおよびYは上記一般式（I）において定義した通りであり、Zはハロゲン原子、アリールオキシ基、アルキルオキシ基等の脱離基を表す。）
本発明化合物（I）はアニリン誘導体（II）を反応性中間体（III）に変換した後に、kが1～3の場合のアミン誘導体（IV）またはkが0の場合のアニリン誘導体（IV）と反応させて得られる。上記反応性中間体（III）としては、例えばアニリン誘導体（II）とホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、炭酸ビス（トリクロロメチル）等を反応させて得られるカルバモイルクロリド（式中のZが塩素原子）や、アニリン誘導体（II）とクロロ蟻酸アリール、クロロ蟻酸アルキル等を反応させて得られるカルバモイルアリールエステルまたはカルバモイルアルキルエステル（式中のZがアリールオキシ基またはアルキルオキシ基）等が挙げられる。反応性中間体（III）製造の反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等が挙げられる。また、反応に関与しない有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1，8－ジアザビシクロ［5．4．0．］ウンデク－7－エン（DBU）等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を存在させることにより、反応を円滑に進行させることができる。反応温度は－15℃から溶媒沸点である。

【0092】また、反応性中間体（III）を単離せずにkが1～3の場合のアミン誘導体（IV）またはkが0の場合のアニリン誘導体（IV）と反応させ、本発明化合物（I）を得ることもできる。この反応においても、反応に関与しない有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1，8－ジアザビシクロ［5．4．0．］ウンデク－7－エン（DBU）等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を存在させることにより、反応を円滑に進行させることができる。反応温度は－15℃から溶媒沸点である。kが1の場合のアミン誘導体（IV）は以下の方法によって製造できる。

<製造法B>

【0093】

【化4】



【0094】（式中、R_1、R_2はそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシル基、C_1～C_6のアルキル基、またはC_1～C_6のアルコキシ基を表すか、R_1とR_2が一緒になって－O－（CH_2）$_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよい。R_3は上記一般式（I）において定義したHet－（CH_2）$_m$－X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7～C_9のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基を表す。Tは水素原子、C_1～C_6のアルキル基、またはAr－（CH_2）p′－（ArはC_6～C_{10}のアリール基を表し、p′は0～2の整数を表す。）を表す。R_4は上記一般式（I）において定義した通りである。IV′はR_4が水素原子の場合のIVである。）

【0095】塩基存在下、フロロベンゾニトリル誘導体（V）と複素環化合物およびHet－（CH_2）$_m$－XH（Het、m、Xは上記一般式（I）において定義した通りである。）反応させることにより、ベンゾニトリル誘導体（VI）が得られる。この場合の反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、アセトン、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、N－メチルピロリドン等が挙げられる。また、塩基としては反応に関与しない有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1，8－ジアザビシクロ［5．4．0．］ウンデク－7－エン（DBU）等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は20℃から溶媒沸点、反応時間は1～48時間である。

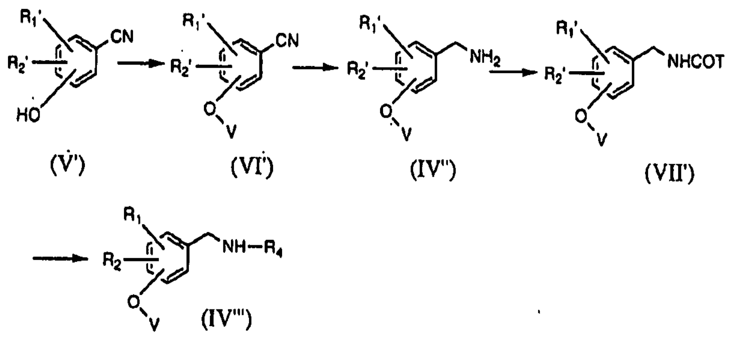
【0096】ついで、ベンゾニトリル誘導体体（VI）をエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、またはそれらの混合溶媒中、水素化アルミニウムリチウムで還元するか、またはエチルアルコールやメチルアルコール等のアルコール系の溶媒中、水素加圧下ラネーニッケルで還元することによりベンジルアミン誘導体（VI′）体が得られる。

【0097】さらにベンジルアミン誘導体（VI′）体をT－COClやT－COOH（Tは既に定義した通りである。）を用いて、常法によりアミド誘導体（VII）とし、テトラヒドロフランあるいはジオキサン溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムと三フッ化ホウ素エーテル錯体で還元することによりアミン誘導体（IV）が得られる。これらの合成は、例えばH. C. Brown and P. Helm、らによるJournal of Organic Chemistry、38、912（1973）に記載の方法に従えばよい。また、アミン誘導体（IV）は、テトラヒドロフランあるいはジオキサン溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムと酢酸で還元することによっても得られる。これらの合成は、例えばN. UminoらによるTetrahedron. Letter、763（1976）に記載の方法に従えばよい。また、kが1の場合のアミン誘導体（IV）は以下の方法によっても製造できる。

<製造法C>

【0098】

【化5】


(V')　(VI')　(IV'')　(VII')　(IV''')

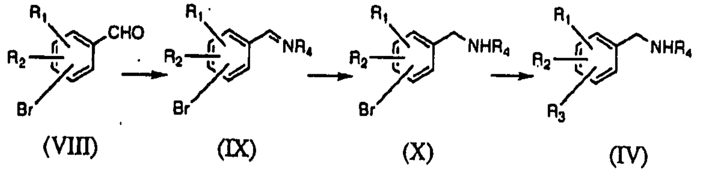
【0099】（式中、R_1'、R_2'はそれぞれ独立して水素原子、C_1～C_3のアルキル基、またはC_1～C_3のアルコキシ基を表すか、R_1'とR_2'が一緒になって－O－$(CH_2)_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、Vはフェニル基またはピリジル基を表し、R_4は上記一般式（I）において定義した通りである。）

【0100】Vがフェニル基の場合は、塩基存在下、ハイドロキシベンゾニトリル誘導体（V'）と塩化ベンジルまたは臭化ベンジル等と反応させ、Vがピリジル基の場合はクロロメチルピリジンの塩化水素酸塩等と反応させることにより、ベンゾニトリル誘導体（VI'）が得られる。この場合の反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、アセトン、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、N－メチルピロリドン等が挙げられる。また、塩基としては反応に関与しない有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1，8－ジアザビシクロ［5．4．0．］ウンデク－7－エン（DBU）等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は10℃から溶媒沸点、反応時間は1～20時間である。ついで、ベンゾニトリル誘導体体（VI'）を製造法Bと同様の方法により、還元反応を行いベンジルアミン誘導体（VI''）とし（R_4が水素の場合）、次にアミド化反応を行いアミド誘導体（VII'）とし、さらに還元反応を行うことによりベンジルアミン誘導体（VI'''）が得られる。さらに、kが1の場合のアミン誘導体（IV）は以下の方法によっても製造できる。

<製造法D>

【0101】

【化6】


(VIII)　(IX)　(X)　(IV)

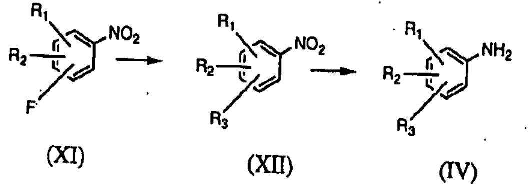
【0102】（式中、R_1、R_2はそれぞれ独立して水素原子、C_1～C_3のアルコキシ基、Het－$(CH_2)_m$－（Het、mは前記定義に同じ）、またはC_7～C_9のアラルキルオキシ基を表すかR_1とR_2が一緒になって－O－$(CH_2)_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよく、R_3は窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環残基を表し、R_4は上記一般式（I）において定義した通りである。）

【0103】メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒中およびテトラヒドロフランあるいはジオキサン溶媒中、あるいはそれらの混合溶媒中、ブロモベンズアルデヒド誘導体（VIII）にR_4－NH_2（R_4は上記一般式（I）において定義した通りである。）を反応温度－10℃～溶媒沸点の条件下で1～24時間反応させてイミン誘導体（IX）とし、これを単離せずに水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤で還元することによって、ブロモベンジルアミン誘導体（X）が得られる。反応温度は－10℃～溶媒沸点であり、反応時間は1～10時間である。ついで、Young S. Lo, らによるJournal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, No. 26, 4790－4794に記載の銅触媒による含窒素複素環化合物のカップリング反応の方法を用いてブロモベンジルアミン誘導体（X）を窒素原子を1～4個含有する総原子数5～6の複素環化合物と反応させてアミン誘導体（IV）を得ることができる。また、kが0の場合のアニリン誘導体（IV）は以下の方法によって製造できる。

<製造法E>

【0104】

【化7】


(XI)　(XII)　(IV)

【0105】（式中、R_1、R_2はそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシル基、C_1～C_3のアルキル基、またはC_1～C_3のアルコキシ基を表すか、R_1とR_2が一緒になって－O－$(CH_2)_n$－O－（nは1～3の整数を表す。）を表してもよい。R_3は上記一般式（I）において定義したHet－$(CH_2)_m$－X－（Hetは総原子数5～6の複素環残基を表し、mは0～3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。）、C_7～C_9のアラルキルオキシ基、または総原子数5～6の複素環残基を表す。

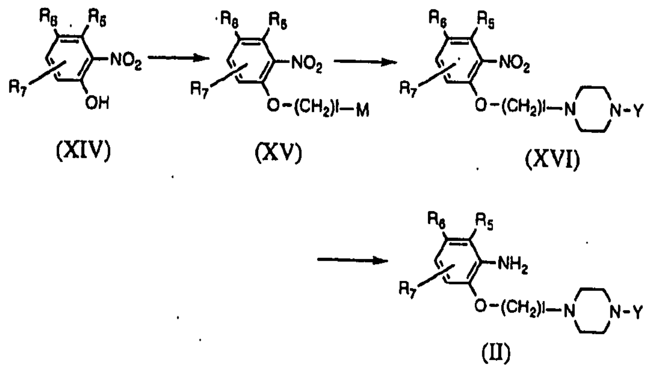
【0106】塩基存在下、フロロニトロベンゼン誘導体（XI）と複素環化合物およびHet－$(CH_2)_m$－XH（Het、m、Xは上記一般式（I）において定義した通りである。）とを反応させることにより、ニトロベンゼン誘導体（XII）が得られる。この場合の反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、アセトン、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、N－メチルピロリドン等が挙げられる。また、塩基としては反応に関与しない有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1，8－ジアザビシクロ［5．4．0．］ウンデク－7－エン（DBU）等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は20℃から溶媒沸点、反応時間は1～48時間である。

【0107】次にニトロベンゼン誘導体（XII）をアルコール溶媒中でPd－炭素触媒の存在下に接触水素添加を行うか、アルコール－水溶媒中、鉄－酢酸による還元等の常法のニトロ基の還元を行うことによりアニリン誘導体（IV）が得られる。上記のアニリン誘導体（II）は以下の方法によって製造できる。

<製造法F>

【0108】

【化8】



(XIV)　(XV)　(XVI)　(II)

【０１０９】（式中、R_5、R_6、R_7、ｌおよびＹは、上記一般式（Ｉ）において定義した通りであり、Ｍは、塩素原子、または臭素原子を表す。）

ニトロフェノール誘導体（ＸＩＶ）と$Br(CH_2)_lCl$、$Br(CH_2)_lBr$、$Cl(CH_2)_lCl$（ｌは既に定義した通りである。）で表される化合物とを塩基存在下に反応させ、ニトロベンゼン誘導体（ＸＶ）を得られる。この場合の反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、アセトン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、Ｎ－メチルピロリドン等が挙げられる。また、塩基としては反応に関与しない有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０．］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は２０℃から溶媒沸点、反応時間は１～２０時間である。次に上記と同じような反応条件下でピペラジン誘導体との反応を行って化合物（ＸＶＩ）とし、アルコール溶媒中でＰｄ－炭素触媒の存在下に接触水素添加を行うか、アルコール－水溶媒中鉄－酢酸による還元等の常法のニトロ基の還元を行うことによりアニリン誘導体（ＩＩ）が得られる。

【０１１０】これらの合成は、Ｔｅｉｊｉ Ｋｉｍｕｒａ、Ｙａｓｕｔａｋｅ ＴａｋａｓｅらによるＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｍａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９９３、ｖｏｌ．１１、Ｎｏ．３６、１６３０－１６４０およびＴｅｉｊｉＫｉｍｕｒａ、Ｎｏｂｕｈｉｓａ ＷａｔａｎａｂｅらによるＪｏｕｒｎａｌｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９９３、ｖｏｌ．３５、Ｎｏ．２６、１６４１－１６５３に記載の方法によっても実施できる。

【０１１１】本発明の化合物は、後述の実施例に示す通り強力なＡＣＡＴ阻害活性を有することから、高脂血症の予防および／または治療薬として、またアテローム性動脈硬化症の予防および／または治療薬としての利用が期待される。本発明の化合物を予防薬、治療薬として用いる場合、単独で、または薬学的に可能な担体と複合して製造される医薬組成物として投与することができる。その医薬組成物の組成は、化合物の溶解度、化学的特質、投与経路、投与計画等によって決定される。例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、硬シロップ剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、リポソーム封入剤、液剤等の剤型の医薬組成物を製造して経口投与しても良いし、注射剤、点滴剤、直腸内投与剤（座剤）、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、吸入剤、点耳剤、点鼻剤などの剤型の医薬組成物を製造して非経口的に投与してもよい。

【０１１２】固形製剤を製造する際に用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、ショ糖、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム等が挙げられる。経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤等は、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水または植物油等を含んでいてもよい。これらの製剤は不活性な希釈剤のほか、補助剤、例えば潤滑剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤、保存剤等を含んでいてもよい。液体製剤を製造して、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に含ませても良い。非経口投与の製剤、即ち注射剤等の製造に用いられる溶剤または懸濁剤としては、例えば水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エステル、レシチン等が挙げられる。また、注射剤を凍結乾燥品などの粉末状態で流通させ、用時に適宜の溶媒を添加して溶解・調製して使用してもよい。さらに経口、経腸、非経口若しくは局所投与に適した医薬用の有機または無機の固体または液体の担体を本発明化合物と共に用いることもできる。製剤の調製は常法によればよい。

【０１１３】臨床用量は、成人に対して経口投与する場合、本発明の化合物重量として一般には１日量１～１０００ｍｇであり、好ましくは１０～６００ｍｇであるが、患者の年令、病状や症状、同時投与の有無などの条件に応じて適宜増減することが好ましい。前記１日量の本発明化合物を１日に１回、または適当な間隔において１日に２～３回に分けて投与しても良いし、１～数日の休薬期間を設けて間欠投与しても良い。注射剤として用いる場合には成人に対し本発明化合物重量として、例えば１日量０．１ｍｇ～５００ｍｇであり、好ましくは０．５ｍｇ～１００ｍｇである。

【０１１４】

【実施例】以下、本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例により何ら制限を受けるものではない。

参考例１（製造法Ｂ）

Ｎ－ヘプチル－〔４－（４－メチル－１－ピペラジル）フェニル〕メチルアミンの合成

４－フロロベンゾニトリル５ｇ（４１．３ｍｍｏｌ）に１－メチルピペラジン５．３８ｇ（５３．７４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム８．６ｇ（６２．２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０ｍｌを加え、加熱還流下６時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を５０ｍｌ加え析出した結晶を濾取し、水洗後６０℃で減圧乾燥し、４－（４－メチル－１－ピペラジル）ベンゾニトリル６．９４ｇを得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣl_3）：δ＝２．３５（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｔ、４Ｈ）、３．３４（ｔ、４Ｈ）、６．８６（ｄ、２Ｈ）、７．４９（ｄ、２Ｈ）

【０１１５】エチルエーテル１００ｍｌに、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム１．０ｇ（２６．４ｍｍｏｌ）を加え、続いて４－（４－メチル－１－ピペラジル）ベンゾニトリル３．３４ｇ（１６．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）溶液を滴下し、滴下終了後反応液を加熱還流下１５時間撹拌した。反応液を氷冷し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え、水酸化アルミニウムを濾別後溶媒を溜去した。残渣を酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルＣ－３００：１００ｇ、溶離液：メタノール／クロロホルム（１／１０～１／５））にて精製し、４－（４－メチル－１－ピペラジル）フェニルメチルアミン１．４９ｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣl_3）：δ＝２．０５（ｓ、２Ｈ）、２．３５（ｓ、３Ｈ）、２．５７（ｔ、４Ｈ）、３．１９（ｔ、４Ｈ）、３．７８（ｓ、２Ｈ）、６．９０（ｄ、２Ｈ）、７．２２（ｄ、２Ｈ）

【０１１６】４－（４－メチル－１－ピペラジル）フェニルメチルアミン０．５３３ｇ（２．６ｍｍｏｌ）に塩化メチレン２０ｍｌおよびトリエチルアミン０．６ｍｌ（４．３ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下バレリルクロライド０．３５ｍｌ（２．９５ｍｍｏｌ）の塩化メチレン３ｍｌ溶液を滴下した。氷冷下１．５時間撹拌後水５０ｍｌを加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を０．５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウ[illegible]乾燥後溶媒を溜去し、Ｎ－４－（４－メチル－１－[illegible]ラジル）フェニルメチルペンタミド０．７１７ｇを得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣl_3）：δ＝０．９１（ｔ、３Ｈ）、１．３５（ｍ、２Ｈ）、１．６２（ｍ、２Ｈ）、２．１８（ｔ、２Ｈ）、２．３５（ｓ、３Ｈ）、２．５７（ｔ、４Ｈ）、３．２０（ｔ、４Ｈ）、４．３４（ｄ、２Ｈ）、５．５９（ｂｓ、１Ｈ）、６．９０（ｍ、２Ｈ）、７．１９（ｍ、２Ｈ）

【０１１７】水素化ホウ素ナトリウム０．９９ｇ（２６．２ｍｍｏｌ）にテトラヒドロフラン２０ｍｌを加え、６０℃に加熱した。その中にＮ－４－（４－メチル－１－ピペラジル）フェニルメチルペンタミド０．７１７ｇ（２．４８ｍｍｏｌ）、酢酸１．４２ｍｌ（２４．８ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン６ｍｌの溶液をゆっくり滴下した。滴下終了後６０℃で２時間撹拌し、その後反応液を氷冷し、１Ｎ塩酸を２５ｍｌ加えた。さらに濃塩酸７ｍｌを加え、反応液を６０℃で１．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し酢酸エチルで洗浄し、水層を１Ｎの水酸化ナトリウムでアルカリ性にし、トルエンで抽出した。抽出液を水洗後硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を溜去しＮ－ペンチル－４－（４－メチル－１－ピペラジル）フェニルメチルアミン０．６４２ｇを得た。

【０１１８】^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣl_3）：δ＝０．８８（ｔ、３Ｈ）、１．２９（ｍ、４Ｈ）、１．５０（ｍ、２Ｈ）、２．３５（ｓ、３Ｈ）、２．５７（ｍ、６Ｈ）、３．１９（ｔ、４Ｈ）、３．７０（ｓ、２Ｈ）、６．８９（ｄ、２Ｈ）、７．２０（ｄ、２Ｈ）

同様の方法で次に示すアミン誘導体（ＩＶ′）を合成した。

４－（４－メチル－１－ピペリジル）フェニルメチルアミン

４－モルホノフェニルメチルアミン

４－イミダゾリルフェニルメチルアミン

４－｛４－（２－ピリジル）－１－ピペラジル｝フェニルメチルアミン

【０１１９】参考例２（製造法Ｃ）

４－（２－ピリジルメチルオキシ）フェニルメチルアミンの合成

４－ヒドロキシベンゾニトリル８．９５ｇ（７５．１ｍｍｏｌ）に炭酸カリウム２６ｇ（１８８ｍｍｏｌ）、塩酸２－クロロメチルピリジン１３．６ｇ（８２．９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，－ジメチルホルムアミド１００ｍｌを加え、１００℃で５時間撹拌した。反応液に水３００ｍ

1を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルC−300：200g、溶離液：酢酸エチル／ヘキサン（1／3〜1／2））にて精製し、4−（2−ピリジルメチルオキシ）ベンゾニトリル14．4gを得た。

【0120】エチルエーテル100mlに、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム1．0g（26．4mmol）を加え、続いて4−（2−ピリジルメチルオキシ）ベンゾニトリル3．48g（16．6mmol）のTHF（100ml）溶液を滴下し、滴下終了後反応液を加熱還流下15時間攪拌した。反応液を氷冷し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、水酸化アルミニウムを濾別後溶媒を溜去した。残渣を酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルC−300：100g、溶離液：メタノール／クロロホルム（1／10〜1／5））にて精製し、4−（2−ピリジルメチルオキシ）フェニルメチルアミン2．1gを得た。

^{1}H NMR（CDCl$_3$）：δ＝2．61（s、2H）、3．84（s2H）、5．14（s、2H）、6．93（m、2H）、7．25（m、3H）、7．51（d、1H）、7．69（t、1H）、8．57（m、1H）

【0121】参考例3（製造法D）

N−ペンチル−（5−イミダゾリル−2−メトキシフェニル）メチルアミンの合成

5−ブロモ−2−メトキシベンズアルデヒド30．0g（0．14mol）にエチルアルコール150ml、n−ペンチルアミン12．7g（0．146mol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を5℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム7．9g（0．209mol）を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水50mlおよび6N塩酸水溶液を加え過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解し、25％水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、トルエンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を溜去して油状のN−ペンチル−（5−ブロモ−2−メトキシフェニル）メチルアミン38．0gを得た。

^{1}H NMR（CDCl$_3$）：δ＝0．89（t、3H）、1．30（m、4H）、1．48（t、2H）、1．61（bs、1H）、2．58（t、2H）、3．73（s、2H）、3．81（s、3H）、6：72（d、1H）、7．29〜7．37（m、2H）

【0122】N−ヘプチル−（5−ブロモ−2−メトキシフェニル）メチルアミン38．0g（0．133mol）にイミダゾール11．8g（0．173mol）、炭酸カリウム（0．147mol）、塩化第1銅1．4g（0．014mol）、N−メチルピロリドン270mlを加え、178〜182℃で7時間加熱攪拌を行った。反応液を冷却後、酢酸エチル200mlを加え無機塩等を濾過除去し溶媒を溜去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、10％アンモニア水、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルC−300：360g、溶離液：メタノール／酢酸エチル（1／10〜1／3））にて精製し、油状のN−ペンチル−（5−イミダゾリル−2−メトキシフェニル）メチルアミン21．3gを得た。

【0123】^{1}H NMR（CDCl$_3$）：δ＝0．90（t、3H）、1．32（m、4H）、1．53（m、2H）、1．77（bs、1H）、2．63（t、2H）、3．82（s、2H）、3．89（s、3H）、6．92（d、1H）、7．18〜7．33（t、4H）、7．77（s、1H）

同様の方法で次に示すアミン誘導体（IV）を合成した。5−イミダゾリル−2−メトキシフェニルメチルアミン

【0124】参考例4（製造法E）

4−｛4−（2−ピリジル）−1−ピペラジル｝アニリンの合成

4−フロロニトロベンゼン3．0g（21．3mmol）に1−（2−ピリジル）ピペラジン3．8g（23．3mmol）、炭酸カリウム4．4g、N，N−ジメチルホルムアミド30mlを加え、加熱還流下8時間攪拌した。室温まで冷却し、水を加えて析出した結晶を濾過し、60℃で減圧乾燥して4−｛4−（2−ピリジル）−1−ピペラジル｝ニトロベンゼン5．83gを得た。

^{1}H NMR（CDCl$_3$）：δ＝3．59（m、4H）、3．76（m、4H）、6．69（m、2H）、6．86（m、2H）、7．53（m、1H）、8．14（m、2H）、8．22（m、1H）

【0125】4−｛4−（2−ピリジル）−1−ピペラジル｝ニトロベンゼン5．83gにエチルアルコール100mlおよび10％パラジウム炭素0．5gを加え、50℃で接触水素添加を12時間行った。触媒を除去後溶媒を溜去し、4−｛4−（2−ピリジル）−1−ピペラジル｝アニリン5．1gを得た。

^{1}H NMR（CDCl$_3$）：δ＝3．16（m、4H）、3．44（bs、2H）、3．68（m、4H）、6．61〜6．71（m、4H）、6．85（m、2H）、7．49（m、1H）、8．21（m、1H）

【0126】同様の方法で次に示すアミン誘導体（IV）を合成した。

4−（4−フェニル−1−イミダゾリル）アニリン
4−（4−メチル−1−ピペラジル）アニリン
4−（5−エチル−4−フェニル−1−イミダゾリル）アニリン
4−｛4−（2−ピリジルメチル−1−ピペラジル）｝アニリン
4−（4−メチル−1−イミダゾリル）アニリン
4−（2−メチル−1−イミダゾリル）アニリン
4−（2−エチル−1−イミダゾリル）アニリン
4−（5−ヒドロキシル−4−メチル−1−イミダゾリル）アニリン
4−（5−ベンジルオキシメチル−4−メチル−1−イミダゾリル）アニリン
4−｛4−（1−プロピル）−1−イミダゾリル｝アニリン
4−（1−イミダゾリル）−3−メチルアニリン
4−｛4−（1−プロピル）−1−ピペラジル｝アニリン
4−｛4−（2−プロピル）−1−ピペラジル｝アニリン
4−（1−イミダゾリル）−2−メチルアニリン
2−｛4−（1−ブチル）−1−ピペラジル｝アニリン
4−｛4−（1−ペンチル）−1−ピペラジル｝アニリン
4−（1−イミダゾリル）アニリン
4−｛4−（1−ブチル）−1−ピペラジル｝アニリン

【0127】参考例5（製造法F）

2−［3−｛4−（2−メトキシフェニル）−1−ピペラジル｝プロポキシ］−6−メチルアニリンの合成

2−ニトロ−m−クレゾール10．0g（65．3mmol）のN，N−ジメチルホルムアミド（40ml）溶液に、炭酸カリウム13．5g（97．7mmol）および1−ブロモ−3−クロロプロパン15．4g（97．8mmol）を加え、40℃で8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、無機塩を濾別後溶媒を溜去した。残渣を酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルC−300：150g、溶離液：酢酸エチル／ヘキサン（1／20〜1／10））にて精製し、2−（3−クロロプロポキシ）−6−メチルニトロベンゼン14．57gを得た。

^{1}H NMR（CDCl$_3$）：δ＝2．21（m、2H）、2．30（s、3H）、3．69（t、2H）、4．21（t、2H）、6．87（t、2H）、7．29（t、1H）

【0128】2−（3−クロロプロポキシ）−6−メチルニトロベンゼン10．0g（43．54mmol）のN，N−ジメチルホルムアミド（60ml）溶液に、炭酸カリウム6．82g（49．35mmol）および1−（2−メトキシフェニル）ピペラジン8．36g（43．48mmol）を加え、100℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、無機塩を濾別後酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルC−300：200g、溶離液：メタノール／クロロホルム（1／500〜1／50））にて精製し、2−［3−｛4−（2−メトキシフェニル）−1−ピペラジル｝プロポキシ］−6−メチルニトロベンゼン8．4gを得た。

^{1}H NMR（CDCl$_3$）：δ＝1．98（m、2H）、2．30（s、3H）、2．55（t、2H）、2．65（bs、4H）、3．09（bs、4H）、3．86（s、3H）、4．13（t、2H）、6．82〜7．00（m、6H）、7．27（m、1H）

【0129】2−［3−｛4−（2−メトキシフェニル）−1−ピペラジル｝プロポキシ］−6−メチルニトロベンゼン8．4g（21．79mmol）にイソプロピルアルコール50ml、水10．5ml、還元鉄7．5g（134mmol）、酢酸0．7ml（12．2mmol）を加え加熱還流下1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム6．5g水40ml溶液および酢酸エチル50mlを加えた。固形物の濾別後、濾液を酢酸エチルで抽出し水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルC−300：200g、溶離液：メタノール／クロロホルム（1／200〜1／10））にて精製し、2−［3−｛4−（2−メトキシフェニル）−1−ピペラジル｝プロポキシ］−6−メチルアニリン6．49gを得た。

^{1}H NMR（CDCl$_3$）：δ＝2．04（m、2H）、2．17（s、3H）、2．62（t、2H）、2．69（bs、4H）、3．11（bs、4H）、3．80（bs、2H）、3．88（s、3H）、4．06（t、2H）、6．63〜6．72（m、3H）、6．85〜7．02（m、4H）

【0130】参考例5と同様の方法で次に示すアニリン誘導体（II）を合成した。

2−［3−｛4−（2−フロロフェニル）−1−ピペラジル｝プロポキシ］−6−メチルアニリン
2−［3−｛4−（4−フロロフェニル）−1−ピペラジル｝プロポキシ］−6−メチルアニリン
2−｛3−（4−フェニル−1−ピペラジル）プロポキシ｝−6−メチルアニリン

【0131】実施例1（製造法A）

2−｛3−（4−フェニル−1−ピペラジニル）プロポキシ｝−6−メチルアニリン0．48g（1．47mmol）に塩化メチレン30mlを加え、5〜6℃に冷却した。炭酸ビス（トリクロロメチル）0．14g（0．47mmol）を少しずつ加え、さらにトリエチルアミン0．5g（4．94mmol）を10℃以下にて滴下した。10〜20℃で1時間攪拌後、4−（4−メチル−1−ピペラジル）フェニルメチルアミン0．3g（1．46mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。

反応液を水30mlで2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルC－300：70g、溶離液：メタノール/クロロホルム（1/100～1/50））にて精製し、さらに酢酸エチル/n－ヘプタンで再結品してN－｛4－（4－メチル－1－ピペラジル）フェニル｝メチル－N′－［2－｛3－（4－フェニル－1－ピペラジニル）プロポキシ｝－6－メチルフェニル］ウレア0．71gを得た。

【0132】^{1}H NMR（DMSOd$_6$）：1．89（q、2H）、2．16（s、3H）、2．19（s、3H）、2．42（m、4H）、2．50（m、6H）、3．07（m、8H）、4．00（t、2H）、4．17（d、2H）、6．58（t、1H）、6．77～6．93（m、7H）、7．03（t、1H）、7．14～7．23（m、5H）

【0133】実施例2（製造法A）

2－｛3－（4－フェニル－1－ピペラジニル）プロポキシ｝－6－メチルアニリン0．47（1．44mmol）に塩化メチレン20mlを加え、5～6℃に冷却した。炭酸ビス（トリクロロメチル）0．14g（0．47mmol）を少しずつ加え、さらにトリエチルアミン0．47g（4．64mmol）を10℃以下にて滴下した。10～20℃で1時間撹拌後、4－（2－ピリジルメチルオキシ）フェニルメチルアミン0．31g（1．45mmol）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲルC－300：70g、溶離液：メタノール/クロロホルム（1/100～1/50））にて精製し、さらに酢酸エチルで再結品してN－｛4－（2－ピリジルメチルオキシ）フェニル｝メチル－N′－［2－｛3－（4－フェニル－1－ピペラジニル）プロポキシ｝－6－メチルフェニル］ウレア0．66gを得た。

【0134】^{1}H NMR（CDCl$_3$）：δ＝1．966（m、2H）、2．27（s、3H）、2．52～2．61（m、6H）、3．19（m、4H）、4．02（t、2H）、4．35（d、2H）、4．74（t、1H）、5．17（s、2H）、5．82（s、1H）、6．76～6．93（m、7H）、7．08～7．28（m、6H）、7．50（d、1H）、7．68（m、1H）、8．58（m、1H）

【0135】実施例3

N－｛4－（2－ピリジルメチルオキシ）フェニル｝メチル－N′－［2－｛3－（4－フェニル－1－ピペラジニル）プロポキシ｝－6－メチルフェニル］ウレア0．3g（0．53mmol）をアセトン50mlに溶解させ、4N塩化水素酢酸エチル溶液を0．3ml（1．2mmol）を加え室温で2時間撹拌後、析出した結品を濾過し、アセトンで洗浄後60℃で減圧乾燥し、N－｛4－（2－ピリジルメチルオキシ）フェニル｝メチル－N′－［2－｛3－（4－フェニル－1－ピペラジニル）プロポキシ｝－6－メチルフェニル］ウレア　ジハイドロクロライド0．34gを得た。

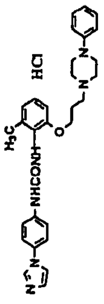
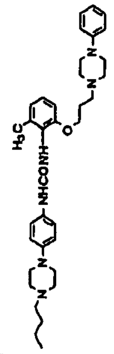
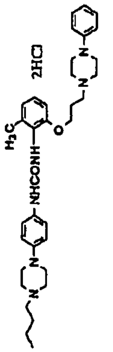
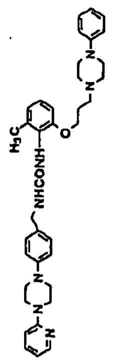
【0136】^{1}H NMR（DMSOd$_6$）：δ＝2．17（m、5H）、3．12（m、4H）、3．42（m、2H）、4．02～4．22（m、9H）、5．34（s、2H）、6．79～6．85（m、3H）、6．96～7．07（m、5H）、7．22～7．28（m、5H）、7．65（m：2H）、7．81（m、1H）、8．22（m、1H）、8．85（d、1H）、10．84（bs、1H）

実施例1～3と同様の方法で、表－2に示す実施例化合物4～42を合成した。

【0137】

【表75】

表－2

実施例　No.	構　　造	^{1}H　NMR
4		MeOH-d$_4$ δ = 2.25(m,2H),2.33(S,3H), 3.24-3.35(m,11H),4.16(t,2H), 6.82-6.93(m,6H),7.16-7.22(m,4H),7.44-7.47(m,4H) 7.66-7.69(m,2H),8.11(s,1H)
5		CDCl$_3$ δ = 0.93(t,3H),1.33(m,2H), 1.36(m,2H),1.97(m,2H), 2.33-2.37(m,5H),2.49-2.59(m,10H),4.04(t,2H), 6.05(s,1H),6.05(s,1H),6.35(s,1H), 6.80-6.91(m,7H),7.13(t,1H),7.26(m,4H)
6		CDCl$_3$+MeOH-d$_4$ δ = 1.00(t,3H),1.44(m,2H), 1.84(m,2H),2.33(m,5H), 2.95-3.61(m,22H),4.07(t,2H),6.72(d,1H),6.89(m,4H) 7.01(m,3H),7.10(t,1H),7.30-7.35(m,3H),7.53(d,2H)
7		CDCl$_3$+DMSO-d$_6$ δ = 1.96(m,2H),2.25(s,3H), 2.54-2.58(m,6H), 3.14-3.25(m,8H),3.64(m,4H),4.03(t,2H),4.28(d,2H), 6.36(t,1H),6.63(t,1H),6.69-6.78(m,4H), 6.91(m,4H),7.01(m,2H),7.18-7.24(m,4H),7.50(t,1H),8.14(d,1H)

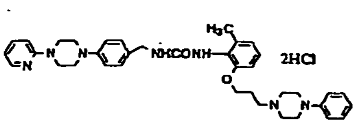
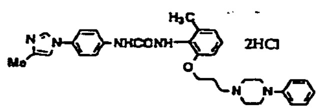
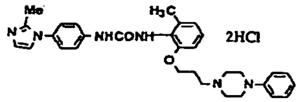
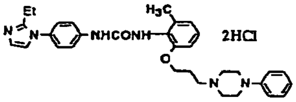
【0138】

【表76】

【0139】

【表77】

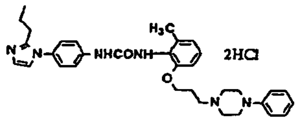
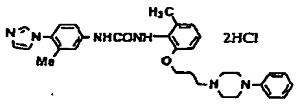
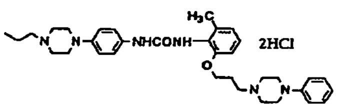
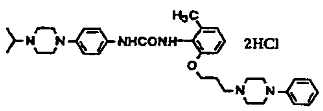
表－2（つづき）

実施例 No.	構 造	^{1}H NMR
8		DMSO-d_6+MeOH-d_4 δ = 2.30(m,5H),3.08(m,2H), 3.27-3.63(m,14H), 4.06(m,6H),4.35(s,2H),6.74(d,1H),6.87(d,1H) 6.95-7.16(m,9H),7.33(m,5H),7.95(m,1H), 8.09(d,1H)
9		DMSO-d_6 δ = 2.22(s,3H),2.33(s,3H), 3.00-3.35(m,4H),3.35-3.80(m,8H), 4.06(t,3H),6.80-7.00(m,5H),7.23(t,2H),7.62(d,2H),7.72(d,2H), 7.87(s,1H),8.36(s,1H),9.50(s,1H),10.49(s,1H),10.69(s,1H)
10		DMSO-d_6 δ = 2.09(s,3H),2.22(s,1H), 3.00-3.85(m,12H),4.07(s,1H), 6.86(t,3H),6.97(d,2H),7.10(t,1H),2.84(t,4H),7.24(t,2H) 7.48(d,2H),7.70-7.90(m,4H),8.40(s,1H),10.58(s,1H), 10.74(s,1H)
11		DMSO-d_6 δ = 1.18(t,3H),2.23(s,5H),2.83(q,2H),3.00-3.80(m,10H), 4.07(t,2H),6.86(t,3H),6.97(d,,2H),7.10(t,1H),7.25(t,3H), 7.47(d,2H),7.70-7.80(m,4H),8.40(s,1H),10.60(s,1H), 10.73(s,1H)

【0140】

【表78】

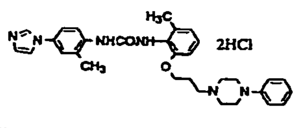
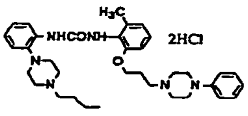
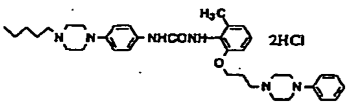
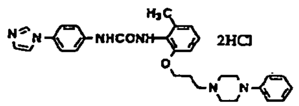
表－2（つづき）

実施例 No.	構 造	^{1}H NMR
12		DMSO-d_6 δ = 0.79(t,3H),1.59(m,2H), ,2.22(s,5H),2.82(t,2H) 3.05-3.30(m,4H),3.50-3.85(m,6H),4.07(t,2H),6.86(t,3H) 6.97(d,2H),7.10(t,1H),7.20-7.28(m,2H),7.47(d,2H) 7.70-7.80(m,4H),8.43(s,1H),10.68(s,1H),10.82(s,1H)
13		DMSO-d_6 δ = 2.11(s,3H),2.22(s,5H)3.00-3.80(m,10H),4.07(t,2H) ,6.86(t,3H),6.97(d,2H),7.10(t,1H),7.24(t,2H), 7.36(d,1H),7.55(s,1H),7.58(s,1H),7.88(t,1H),7.92(t,!H),8.40(s,1H) ,9.36(s,1H),10.43(s,1H),10.66(s,1H)
14		DMSO-d_6 δ = 0.92(t,3H),1.65-1.85(m,2H),,2.21(s,5H),3.00-3.20(m,10H), 3.40-3.80(m,10H),4.05(t,2H),6.80-7.00(m,7H),7.07(t,1H), 7.25(t,2H),7.40(d,2H),8.05(s,1H),9.63(s,!H),10.59(s,1H), 10.78(s,!H)
15		DMSO-d_6 δ = 1.31(d,6H),2.21(s,5H),3.00-3.20(m,8H),3.40-3.80(m,11H), 4.06(t,2H),6.80-7.00(m,,7H),7.07(t,1H),7.26(t,2H), 7.41(d,2H),8.03(s,1H),9.61(s,1H),10.57(s,1H),10.67(s,1H)

【0141】

【表79】

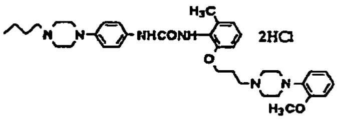
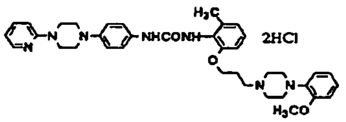
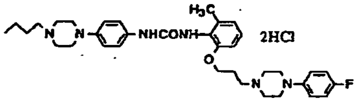
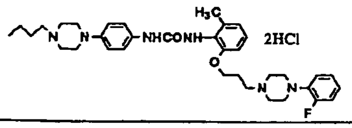
表－２（つづき）

実施例 No.	構 造	^{1}H NMR
16		DMSO-d_6 δ = 2.23(s,5H),2.45(s,3H)3.00-3.25(m,4H),3.40-3.80(m,6H),4.07(t,2H),6.80-7.00(m,5H),7.10(t,1H),7.21(t,2H),7.54(dd,1H),7.61(d,1H),7.87(s,1H),8.10-8.20(m,2H).9.02(s,1H),9.18(s,1H),9.64(s,1H),10.84(s,1H)
17		DMSO-d_6 δ = 0.89(t,3H),1.20-1.40(m,2H), 1.60-1.80(m,2H),2.21(s,5H),3.00-3.80(m,20H),4.06(t,3H),6.80-7.00(m,6H),7.00-7.20(m,3H),7.25(t,2H),8.19(d,2H),8.80(s,1H),9.36(s,1H),10.56(s,1H),10.65(s,1H)
18		DMSO-d_6 δ = 0.90(t,3H),1.20-1.40(m,4H), 1.60-1.80(m,2H),2.21(s,5H),3.00-3.80(m,20H),4.05(t,3H),6.80-7.00(m,7H),7.07(t,1H),7.26(t,2H),7.39(d,2H),8.00(s,1H),9.55(s,1H),10.48(s,1H),10.56(s,1H)
19		DMSO-d_6 δ = 2.22(s,5H),3.00-3.25(m,4H),3.40-3.80(m,6H),4.08(t,2H),6.80-7.00(m,5H),7.09(t,1H),7.23(t,2H),7.70(q,4H),7.88(t,1H),8.19(t,1H),8.41(s,1H),9.66(t,1H),10.59(s,1H),10.84(s,1H)

【0142】

【表80】

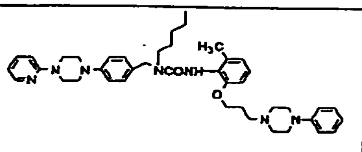
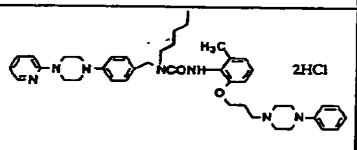
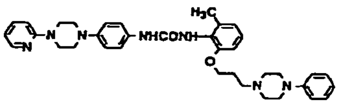
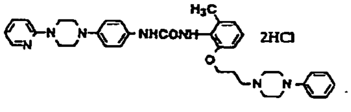
表－２（つづき）

実施例 No.	構 造	^{1}H NMR
20		DMSO-d_6 δ = 0.92(t,3H),1.20-1.40(m,2H), 1.60-1.80(m,2H),2.21(s,5H),3.00-3.70(m,20H),3.80(s,3H), 4.05(t,3H),6.80-7.10(m,9H),7.40(d,2H),8.06(s,1H),9.62(s,1H),10.53(s,1H),10.83(s,1H)
21		DMSO-d_6 δ = 2.21(s,5H),2.90-3.90(m,14H), 3.79(s,3H),3.90(s,4H),4.05(t,2H),6.80-7.20(m,10H),7.33(d,1H),7.47(d,2H),7.94(t,1H)8.07(s,1H),8.09(s,1H),9.73(s,1H),10.50(s,1H)
22		DMSO-d_6 δ = 0.92(t,3H),1.20-1.40(m,2H), 1.60-1.80(m,2H),2.21(s,5H),3.00-3.70(m,20H),4.05(t,3H),6.80-7.15(m,9H),7.40(d,2H),8.04(s,1H),9.61(s,1H),10.54(s,1H),10.69(s,1H)
23		DMSO-d_6 δ = 0.92(t,3H),1.20-1.40(m,2H), 1.60-1.80(m,2H),2.21(s,5H),3.00-3.70(m,20H),4.06(t,3H),,6.80-6.95(m,4H),6.95-7.25(m,5H),7.39(d,2H),8.03(s,1H),9.59(s,1H),10.61(s,1H),10.70(s,1H)

【0143】

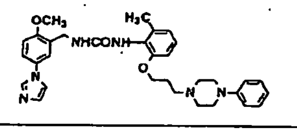
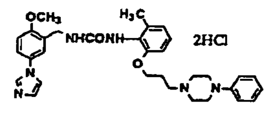
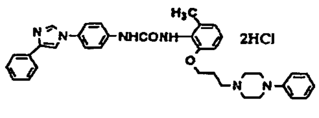
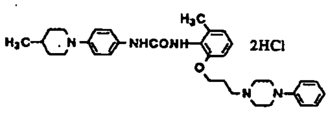
【表81】

表－2（つづき）

実施例　No.	構　　造	^{1}H　NMR
24		CDCl$_3$ δ = 1.23(m,3H),1.65-1.81(m,6H),1.91(m,2H), 2.23(s,3H),2.47-2.59(m,6H),3.19(m,6H),3.29(m,4H) 3.68(m,4H),3.99(t,2H),4.55(s,2H),6.07(s,1H), 6.62-6.84(m,10H),7.26(m,4H),7.49(m,1H),8.20(d,1H)
25		DMSO-d$_6$ δ = 1.15(m,3H),1.67(m,4H), 2.07(s,3H),2.14(m,4H), 3.05-3.70(m,13H),3.89(m,4H),4.07(t,2H),4.48(s,2H) 6.80-7.45(m,15H),8.04(m,2H),11.35(bs,1H)
26		CDCl$_3$ δ =1.98(m,2H),2.34(s,3H), 2.54(m,6H),3.14(m,4H), 3.22(m,4H),3.68(m,4H),4.05(t,2H),6.04(s,1H),6.37(s,1H) 6.67(m,2H),6.79-6.93(m,7H),7.14(t,1H), 7.21-7.29(m,4H),7.49(t,1H),8.22(d,1H),
27		DMSO-d$_6$ δ = 2.21(m,5H),3.07(m,4H), 3.27(m,4H),3.47-3.74(m,7H), 3.86(m,4H),4.06(t,2H),6.82-6.96(m,6H),7.08(m,3H), 7.25(m,3H),7.45(d,,2H),7.92-8.09(m,3H),9.62(bs,1H), 10.44(bs,1H)

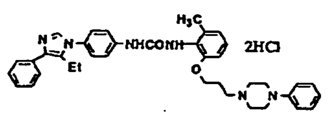
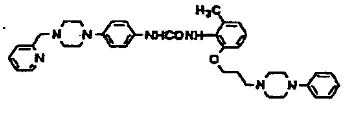
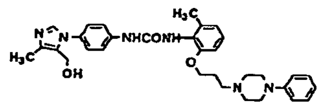
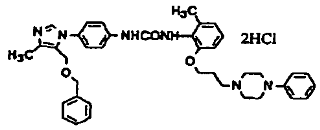
【0144】

【表82】

実施例　No.	構　　造	^{1}H　NMR
28		CDCl$_3$ δ = 1.87(m,2H),2.27(s,3H), 2.48(t,2H),2.56(m,4H), 3.17(t,4H),3.78(s,3H),3.98(t,2H),4.43(d,2H),5.07(t,1H) 5.85(s,1H),6.82-6.92(m,6H),7.17-7.30(m,7H),7.74(d,1H)
29		DMSO-d$_6$ δ = 2.14(m,5H),3.43(m,11H), 3.89(s,3H),4.02(t,2H), 4.33(d,2H),6.78-6.86(m,3H),6.96-7.01(m,3H), 7.21-7.28(m,,4H),7.66(m,1H),7.85(d,2H), 7.96(s,1H),8.21(s,1H),9.59(s,1H),10.72(bs,1H),
30		DMSO-d$_6$ δ = 2.23(s,5H),3.00-3.80(m,10H), 4.06(t,2H),6.80-7.00(m,5H), 7.05-7.30(m,3H),7.74(s,4H),7.94(d,2H),8.35(d,1H) 9.57(s,1H),10.44(s,1H),10.62(s,1H),
31		DMSO-d$_6$ δ = 0.97(s,3H),1.77(broad s,5H), 2.21(s,5H),2.95-3.20(m,4H), 2.23(s,3H),3.30-3.80(m,10H),4.05(t,2H)6.80-7.30(m,8H), 7.50-7.80(m,4H),8.24(s,1H),7.84(s,1H),10.20(s,1H),10.50(s,1H)

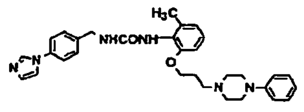
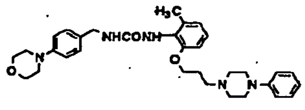
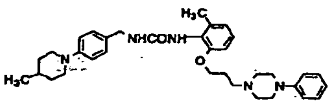
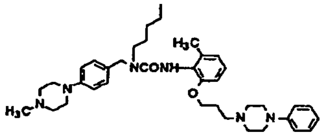
【0145】

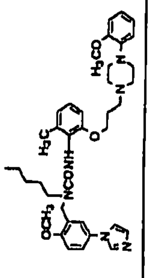
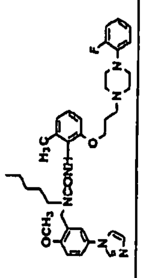
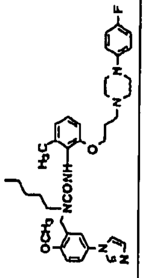
【表83】

実施例　No.	構　　造	^{1}H　NMR
32		DMSO-d_6 δ = 0.91(t,3H),2.23(s,5H), 2.71(q,2H),3.00-3.80(m,10H), 6.80-7.30(m,8H),7.50-7.80(m,9H),8.41(s,1H),9.37(s,1H) 10.64(s,2H)
33		$CDCl_3$ δ = 1.96(quint,2H),2.32(s,3H), 2.40-2.60(m,6H),2.66(t,4H), 3.71(s,2H),4.02(t,2H),6.22(s,1H),6.61(s,1H),6.70-7.00(m,7H), 7.10-7.30(m,,6H),7.43(d,1H),7.60-7.75(m,1H), 8.58(d,1H)
34		$CDCl_3$ δ = 2.00(quint,2H),2.12(s,3H), 2.36(s,3H),2.50-2.70(m,6H), 3.14(t,4H),4.07(t,2H),4.63(s,2H),6.43(s,1H), 6.80-7.00(m,,5H),7.10-7.28(m,6H),7.46-7.54(m,3H)
35		DMSO-d_6 δ = 2.08(s,3H),2.23(s,5H), 3.30-3.551(m,10H),4.07(t,2H), 4.50(s,2H),4.55(s,2H),6.80-7.40(m,15H),7.68(d,2H) 8.25(s,2H),10.25(s,1H)

【0146】

【表84】

実施例　No.	構　　造	^{1}H　NMR
36		DMSO-d_6 δ =1.87(m,2H),2.18(s,3H),2.50(m,4H),3.06(t,4H), 3.99(t,2H),4.31(d,2H),6.76-6.89(m,6H) 7.05-7.08(m,2H),7.19(t,2H),7.29(s,1H), 7.43(d,1H),7.61(m,2H),7.71(d,1H),8.23(d,1H)
37		DMSO-d_6 δ = 1.88(m,2H),2.16(s,3H), 2.50(m,6H),3.04(t,4H), 3.11(t,4H),3.69(t,4H),3.99(t,2H),4.06(d,2H),6.58(t,1H) 6.76-6.84(m,3H),6.91(m,4H),7.03(t,1H), 7.16-7.23(m,5H)
38		DMSO-d_6 δ = 0.89(d,3H),1.20(m,2H), 1.42(m,1H),1.61(m,2H), 1.90(m,2H),2.16(s,3H),2.54(m,8H),3.11(t,4H), 3.59(m,2H),3.99(t,,2H),4.16(d,2H),6.57(t,1H), 6.67-6.93(m,8H),7.03(t,1H),7.12-7.23(m,5H),
39		$CDCl_3$ δ = 0.89(t,3H),1.32(m,4H), 1.66(m,2H),1.91(m,2H), 2.24(s,3H),2.33(s,3H),2.48(t,2H),2.57(m,8H) 3.19(m,8H),3.34(t,2H),3.98(t,2H),4.52(s,2H) 6.05(s,1H),6.70(s,1H),6.72-7.01(m,7H),7.25(m,4H)

実施例 No.	構 造	^{1}H NMR
40		$CDCl_3$ δ = 0.91(t,3H),1.35(m,4H), 1.73(m,2H),1.85(m,2H), 2.25(s,3H),2.44(s,2H),2.59(bs,2H),3.07(bs,4H),3.40(t,2H) 3.86(s,3H),3.90(s,3H),3.98(t,2H),4.64(s,2H),6.19(s,1H) 6.73(d,1H),6.80-6.87(m,2H),6.93-7.02(m,5H),7.19(d,1H), 7.27(m,1H),7.34(d,1H),7.77(s,1H)
41		$CDCl_3$ δ = 0.89(t,3H),1.35(m,4H), 1.74(m,2H),1.84(m,2H), 2.25(s,3H),2.44(t,2H),2.55(bs,4H),3.08(bs,4H),3.40(t,2H) 3.90(s,3H),3.97(t,2H),4.64(s,2H),6.19(s,1H) 6.72(d,1H),6.81(d,1H),6.91-7.05(m,6H),7.19(d,2H), 7.29(m,1H),7.35(d,1H),7.77(s,1H)
42		$CDCl_3$ δ = 0.91(t,3H),1.35(m,4H), 1.73(m,2H),1.83(m,2H),2.25(s,3H) 2.42(t,2H),2.53(bs,4H),3.09(bs,4H),3.40(t,2H), 3.90(s,3H),3.97(t,,2H),4.64(s,2H),6.18(s,1H), 6.73(d,1H),6.84-7.02(m,7H),7.19(d,2H),7.26(m,1H), 7.34(d,1H),7.77(s,1H)

【０１４７】試験例１：ヒト肝臓癌細胞由来のＨｅｐＧ２細胞のＡＣＡＴ阻害活性

本発明の化合物のＡＣＡＴ阻害作用を以下の方法により測定した。ＡＣＡＴの活性の測定はヒト肝臓癌細胞由来のＨｅｐＧ２細胞を用いた。同細胞の培養液中へ放射標識されたオレイン酸−ウシ血清アルブミン複合体を添加し、細胞内にて放射標識オレイン酸から形成された放射標識コレステロールオリエートの量を測定することにより求めた。ＡＣＡＴを阻害する本発明の化合物の活性は、被験薬を加えない対照群のコレステロールオリエート生成量を基にして、各濃度（μＭ）の被験薬を加えることによって酵素活性が何パーセント低下したかを求め、その結果からIC_{50}値（酵素活性を５０％阻害するのに必要な被験化合物の濃度）を求めた。結果を下記表３に示す。

【０１４８】試験例２：泡沫化マクロファージのＡＣＡＴ阻害活性

本発明の化合物のマクロファージのＡＣＡＴ阻害作用を以下の方法により測定した。ｄｄＹ雄性マウスの腹腔より採取したマクロファージにアセチル化低比重リポタンパクを加え、一昼夜培養し泡沫化マクロファージとした。同細胞は細胞内に大量のコレステロール（エステル）を蓄積しており、動脈硬化巣のモデルとされている。この細胞のＡＣＡＴ活性は培養液中へ放射標識されたオレイン酸−ウシ血清アルブミン複合体を添加し、細胞内にて放射標識オレイン酸から形成された放射標識コレステロールオリエートの量を測定することにより求めた。ＡＣＡＴを阻害する本発明の化合物の活性は、被験薬を加えない対照群のコレステロールオリエート生成量を基にして、各濃度（μＭ）の被験薬を加えることによって酵素活性が何パーセント低下したかを求め、その結果からIC_{50}値（酵素活性を５０％阻害するのに必要な被験化合物の濃度）を求めた。その結果を下記表３に示す。

【０１４９】

【表８５】

表3

化合物 (実施No.)	ACAT阻害活性IC50(μM)	
	Hep G2	マクロファージ
2	0.08	
3	0.04	
4	0.07	0.47
5	0.43	
6	0.89	
7	0.14	
8	0.17	
9	0.66	
21	0.27	0.62
24	0.27	0.57
25	0.35	
26	0.03	0.14
27	0.05	
29	0.50	
30	0.75	
31	0.16	
32	0.16	
33	0.57	
35	0.19	
37	0.36	
38	0.27	0.51
40	0.59	0.12
41	0.25	0.11
42	0.16	0.21

【０１５０】

【発明の効果】本発明の化合物は酵素ＡＣＡＴに対して強力な阻害作用を有しており、高脂血症、アテローム性動脈硬化症の予防、治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.^{6}	識別記号	F I		
Ａ６１Ｋ 31/505	ＡＤＮ	Ａ６１Ｋ 31/505	ＡＤＮ	
31/535	ＡＥＤ	31/535	ＡＥＤ	
Ｃ０７Ｄ 213/30		Ｃ０７Ｄ 213/30		
213/71		213/71		
213/74		213/74		
231/12		231/12		E
233/61	１０２	233/61	１０２	
233/84		233/84		
239/42		239/42		Z
249/08	５３５	249/08	５３５	

277/36	
295/12	
307/64	
333/34	
401/12	２１１
	２３１
	２３３
	２３９
403/12	２３１
	２３３

(72) 発明者　鈴木　一夫
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

277/36		
295/12		Ａ
		Ｚ
307/64		
333/34		
401/12	２１１	
	２３１	
	２３３	
	２３９	
403/12	２３１	
	２３３	

(72) 発明者　高橋　千寿子
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内